UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 30

La Fonction Androgène chez la Femme

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1951

PAR

Léon GLEIZES

INTERNE DES HOPITAUX
STAGIAIRE DE RECHERCHES
AU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Membres du Jury

MM. SENDRAIL..... *Président*
RISER.....
SOREL..... *Assesseurs*
GERAUD.....
DARDENNE .... *Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1951

Léon GLEIZES

La Fonction d'Androgène
chez la Femme

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1951, in-8° (102 pages).

(*Thèse de Médecine, Toulouse,* n° 30)

Léon GLEIZES

La Fonction d'Androgène
chez la Femme

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1951, in-8° (102 pages).

(*Thèse de Médecine, Toulouse,* n° 30)

Léon GLEIZES

La Fonction d'Androgène
chez la Femme

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1951, in-8° (102 pages).

(*Thèse de Médecine, Toulouse,* n° 30)

Léon GLEIZES

La Fonction d'Androgène
chez la Femme

Toulouse. Imprimerie P. JULIA.
1951, in-8° (102 pages).

(*Thèse de Médecine, Toulouse,* n° 30)

La Fonction Androgène chez la Femme

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1951 — N° 30

La Fonction Androgène chez la Femme

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Avril 1951

PAR

Léon GLEIZES

INTERNE DES HOPITAUX
STAGIAIRE DE RECHERCHES
AU CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Membres du Jury

MM.	SENDRAIL.....	*Président*
	RISER.....	*Assesseurs*
	SOREL.....	
	GERAUD.....	
	DARDENNE	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE P. JULIA, 2, RUE TEMPONIÈRES

1951

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LEFEBVRE.
ASSESSEUR. . . . . BRUSTIER.
Doyens honoraires. . . . . GORSE — CALVET.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. RISPAL MM. MM. MERIEL GARIPUY.
LAFFORGUE CLERMONT RIBAUT.
SERR. VALLOIS.

PROFESSEURS

Clinique de neurologie et de psychiatrie	MM. RISER.
Clinique médicale.	TAPIE, ROQUES.
Clinique obstétricale.	GUILHEM.
Physiologie.	SOULA.
Clinique chirurgicale et du Cancer	DUCUING.
Physique biologique et médicale	BUGNARD.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	NANTA.
Chimie et Toxicologie.	BRUSTIER.
Pathologie générale et médecine expérimentale	SENDRAIL.
Clinique chirurgicale et gynécologie	LEFEBVRE.
Anatomie.	LAZORTHES.
Histoire naturelle.	DELAS.
Clinique médicale infantile et puériculture	SOREL. R.
Pharmacie.	CAUJOLLE.
Pathologie interne. et Clinique des Maladies de la Tuberculose	MOREL.
Bactériologie, hygiène, médecine sociale	ANDRIEU.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	VIRENQUE.
Clinique des maladies des voies urinaires	FABRE (P.).
Matière médicale.	VINCENT.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	MERIEL (P.).
Anatomie pathologique.	FABRE (Jacques).
Clinique O. R. L. et de chirurgie maxillo-faciale	CALVET.
Clinique ophtalmologique.	CALMETTES.
Chimie biologique.	VALDIGUIÉ (P.)
Médecine légale et du Travail	PLANQUES.
Histologie et Embryologie.	BROUSSY.
Médecine Sociale	BOUNHOURE.
Thérapeutique	GADRAT
Pathologie Chirurgicale	GRIMOUD
Stomatologie.	CADENAT.

PROFESSEUR SANS CHAIRE

Physiologie.	MM. BAISSET.
Anatomie.	COULOUMA.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie.	MM. POULHÈS.
Histologie.	BIMES.
Sciences naturelles	BOUISSET.
Pharmacie.	COUTURIER.
Botanique.	Mme DULUCQ-MATHOU.
Bactériologie	Mme ENJALBERT.
Chimie Biologique	MM. POLONOVSKI.
Physique médicale	AUVERGNAT.
Chimie générale pharmaceutique.	BLANC.

AGRÉGÉS

Médecine.	MM. DARNAUD, GÉRAUD, DARDENNE, LAPORTE (J.) BAUDOT.
Ophtalmologie.	DEODATI.
Physique médicale.	MARQUÈS.
Obstétrique.	PONTONNIER.
Chirurgie.	RIEUNAU. DIEULAFE. DAMBRIN (P.).
Oto.Rhino-Laryngologie	CLAUX.
Urologie.	LHEZ.

COURS COMPLÉMENTAIRES

Cours d'obstétrique aux élèves sages-femmes	MM. GUILHEM.
Chimie biologique.	DOUSTE-BLAZY.
Chimie pathologique	VALDIGUIE (P.)
Chimie minérale.	BLANC.
Physique pharmaceutique.	AUVERGNAT.
Dermatologie et Syphiligraphie.	BAZEX.
Législation pharmaceutique.	BOUISSET.
Tuberculose.	MOREL.
Chirurgie pulmonaire	DAMBRIN (P.)
Parasitologie.	BAUDOT.
Cryptogamie.	Mme DULUCQ-MATHOU.
Chimie analytique.	MM. BLANC.
Hydrologie et géologie	ASTRE.
Anatomie médico-chirurgicale.	THOMAS.
Pharmacodynamie. (Méd.)	BAISSET.
Pharmacodynamie (Pharm.)	CAUJOLLE.
Bactériologie et Hygiène.	LAPORTE.
Urologie.	LHEZ.
Ophtalmologie.	DEODATI.
Neuro-chirurgie.	LAZORTHES.
Mycologie	MORQUER.
Physiologie	COLOMBIES.
Psychiâtrie	GAYRAL

Secrétaire de la Faculté. : ARGILAS.

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

R. UNIV. BIBLIOTHEEK

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE MAITRE

ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SENDRAIL

Professeur de Pathologie Générale
et de Médecine Expérimentale
Mainteneur de l'Académie des Jeux Floraux
Chevalier de la Légion d'Honneur

C'est dans son laboratoire que ce travail a été entrepris, il nous y a accueilli avec la plus grande bienveillance et depuis quatre ans nous a prodigué les marques de son intérêt ; il nous a fait profiter de sa haute compétence en endocrinologie, de son érudition et de sa remarquable finesse d'esprit.

Qu'il nous permette de lui dédier cette thèse, dont il nous a inspiré le sujet, en modeste hommage de notre gratitude et de notre respectueux attachement.

A NOTRE JURY DE THESE :

Monsieur le Professeur RISER

Professeur de Clinique Neurologique
Membre titulaire de la Société française de Neurologie

Il nous a appris à aimer ce travail du laboratoire auquel il sait donner par son enthousiasme, sa foi, sa vivacité d'esprit et sa rigoureuse objectivité, un intérêt sans cesse renouvelé. Sa générosité, sa grande bonté alliées à son sens clinique si aiguisé nous sont un grand exemple.

Qu'il trouve ici l'expression de notre profonde reconnaissance, de notre grande admiration et de notre indéfectible attachement.

Monsieur le Professeur SOREL

Professeur de Clinique Médicale infantile
et de Puériculture
Chevalier de la Légion d'Honneur

Il nous a reçu dans son service avec la plus grande bienveillance, nous a prodigué encouragements et marques d'intérêt.

Nous le remercions infiniment de l'honneur qu'il nous a fait en acceptant d'être un de nos juges.

Monsieur le Professeur agrégé GERAUD

Médecin des Hôpitaux

Il a guidé nos premiers pas dans les hôpitaux, nous a appris avec son grand sens clinique, sa clarté et son objectivité la séméiologie neurologique. Il nous a prodigué ses conseils et ses encouragements, nous a guidé tout au long de notre carrière hospitalière et apporté sans cesse un intérêt et une aide qui nous ont été très précieux.

Qu'il veuille trouver ici l'hommage de notre vive reconnaissance et de notre gratitude.

Monsieur le Professeur agrégé DARDENNE

Médecin des Hôpitaux

A toujours fait preuve à notre égard d'une grande sollicitude, nous l'en remercions très vivement.

A Monsieur le Professeur DUPOUY

Directeur du Centre de la Recherche Scientifique
Doyen honoraire de la Faculté des Sciences de Toulouse
Membre non résidant de l'Académie des Sciences

A Monsieur le Professeur BUGNARD

Directeur de l'Institut national d'Hygiène

L'aide matérielle qu'ils nous ont accordée nous a été précieuse pour mener à bien ce travail et nous les prions de trouver ici le témoignage de notre grande reconnaissance et de notre dévouement.

A MES MAITRES

DE LA FACULTE ET DES HOPITAUX

A MES CHEFS DE CONFERENCE

D'EXTERNAT ET D'INTERNAT

A MES CAMARADES D'INTERNAT

A MES AMIS DE LA CLINIQUE NEUROLOGIQUE

ET DU LABORATOIRE DE MEDECINE

EXPERIMENTALE

Avant-Propos

Dès les premiers mois de notre Internat, Monsieur le Professeur SENDRAIL nous a accueilli avec la plus grande bienveillance dans son laboratoire de Médecine Expérimentale de la Faculté et nous a suggéré de mettre au point les récentes techniques de dosage des hormones génitales.

Nous avons eu l'occasion depuis quatre ans de pratiquer plusieurs centaines de dosages de stéroïdes urinaires, utilisant des méthodes nouvelles qui ont permis d'apporter en hormonologie sexuelle une précision jusque-là inconnue, et qui par leur relative simplicité permettent de bien plus larges études que celles qu'avaient rendues possibles les dosages biologiques.

Ces dosages nous ont permis d'apporter sur un certain nombre de points de pathologie endocrinienne des données originales, ou déjà publiées, ou en cours de publication, en particulier en ce qui concerne la fonction androgène dont l'étude d'élimination urinaire des 17 Cétostéroïdes constitue un mode d'exploration d'une grande valeur, tant par la précision des résultats obtenus que par les vues neuves qu'il apporte sur ses modalités et sur sa signification.

Nous avons cru bon, en vue de notre thèse de doctorat, de grouper quelques données nouvelles suggérées par l'étude des éliminations androgènes chez la femme, question jusque-là assez négligée, tellement il peut apparaître paradoxal d'étudier chez elle un ensemble de faits qui semblent précisément l'apanage du sexe opposé.

La fonction androgène de la femme n'avait encore

jamais fait l'objet d'une étude d'ensemble, les états pathologiques liés à son exagération étaient certes connus depuis fort longtemps, mais leur signification pathogénique restait souvent mal précisée, les liens existant entre ces diverses manifestations d'un même trouble demeuraient souvent obscurs et mal définis.

Nous avons voulu tenter à cet égard une œuvre de synthèse, qui nous a permis de proposer une conception personnelle des états d'hyperandrogénie féminine, des simples hypertrichoses au syndrome de Cushing.

I. - Introduction

On admet que le sexe futur de tout être humain est déterminé dès la première cellule issue de la fécondation par le nombre des chromosomes qu'elle contient : nombre pair de chromosomes si de cette cellule doit dériver une fille, nombre impair s'il en doit naître un garçon. Cependant à cette détermination originelle qui constitue ce que l'on nomme le « sexe génétique », est loin de correspondre une orientation d'emblée aussi précise de la sexualité ; l'ébauche sexuelle primitive a des potentiels bisexuels et tout au long de notre existence va persister en chacun de nous un rudiment du sexe qui n'est pas le nôtre : il n'existe pas un seul être qui soit complètement mâle ou complètement femelle. « L'hermaphrodisme est la condition fondamentale des organismes ». (CAULLERY).

La glande génitale embryonnaire, née d'un épaississement et d'une prolifération de l'épithélium coelomique, et très voisine de l'ébauche surrénale, comporte déjà des cellules secrétrices ou interstitielles, des cellules reproductrices ou gonocytes, et des voies d'évacuation constituées par les canaux parallèles de WOLFF et de MULLER. Le tissu reproducteur est sexuellement indifférencié ; le tissu endocrine possède au contraire d'emblée un pouvoir hormonal différencié mâle ou femelle correspondant au sexe génétique.

Ce pouvoir va régler la différenciation ultérieure mâle ou femelle des gonocytes, le choix et le développement de la voie génitale, la formation des organes génitaux externes.

Si la glande devient mâle, les cordons germinatifs s'enfoncent dans le mesenchyme de la glande génitale, le

canal de WOLFF fournit les voies spermatiques cependant que s'atrophie le canal de MULLER. Si la glande devient femelle, une seconde poussée de cordons épithéliaux développés en surface donne les cordons ovigènes qui étouffent l'ébauche médullaire mâle persistant seulement dans la région du futur hile de l'ovaire sous la forme des cordons médullaires inactifs de l'ovaire. Les formations Wolffiennes s'atrophient pendant que les canaux de MULLER fournissent les voies excrétrices de l'ovaire.

Cependant on va voir subsister durant toute la vie de l'individu, chez l'homme l'hydatide sessile de Morgagni et l'utricule prostatique, chez la femme l'hydatide pédiculée, l'organe de Rosenmüller et les cellules de Berger du hile ovarien, reliquats du sexe auquel il ne leur a pas été permis d'appartenir.

Et désormais échappée à son indécision primitive, la glande sexuelle devenue mâle ou femelle va acquérir son plein développement sous l'action des hormones gonadotropes hypophysaires et provoquer, par sa sécrétion propre, l'apparition et l'épanouissement des caractères sexuels secondaires ; le sexe « gonadal », que désignent les glandes qui équipent le porteur, va se compléter du sexe morphologique, « le sujet appartient au sexe dont il a la Forme » énoncent les juristes, du sexe fonctionnel qui oriente le comportement dans l'utilisation des organes génitaux et du sexe psychique « qui colore la vie entière du cœur et de l'esprit » (M. SENDRAIL).

Ainsi donc, au terme de cette évolution qui s'étend de la conception à la puberté, et même au delà, est constitué le sexe de chaque individu permettant de définir l'homme et la femme par un ensemble de caractères dits caractères sexuels, dont nous allons donner les principaux classés selon le schéma qu'en donne MARANON. Nous sommes loin de prétendre décrire la totalité de ces stigmates sexuels, nous nous bornerons à ceux qui peuvent être facilement mis en évidence et qui sont suffisants pour assurer la classification d'un individu dans un sexe déterminé.

Caractères Sexuels

		FEMME	HOMME
ANATOMIQUES	*Primaires* (génitaux)	a) Ovaires b) Trompes Utérus Vagin Vulve (lèvres, clitoris). c) Seins bien développés.	a) Testicules b) Epididyme, canal déférent Vésicules séminales Prostate Pénis, scrotum c) Seins rudimentaires.
	Secondaires (sexuels)	a) Prédominance du développement pelvien sur le développement scapulaire. b) Système locomoteur peu puissant. c) Plus grand développement et disposition typique de la graisse sous-cutanée. d) Système pileux infantile, cheveux long et persistants. e) Larynx infantile.	a) Prédominance du développement scapulaire sur le développement pelvien b) Système locomoteur très puissant c) Moindre développement et disposition typique de la graisse sous-cutanée d) Système pileux développé et cheveux courts et caducs e) Larynx bien développé.
FONCTIONNELS	*Primaires* (génitaux)	a) Libido orientée vers b) Orgasme sexuel lent et non nécessaire à la fécondation c) Aptitude conceptionnelle — menstruation — grossesse, parturition — allaitement	a) Libido orientée vers la femme. b) Orgasme sexuel rapide et nécessaire à la fécondation. c) Aptitude fécondante.
	Secondaires (sexuels)	a) Instinct de la maternité et développement direct de la race. b Plus grande sensibilité aux réactions affectives et moindre disposition pour le travail abstrait et créateur. c) Aptitude moins grande aux impulsions motrices et à la résistance passive. Marche et attitudes caractéristiques. d) Timbre de voix aigu (jusqc'au contralto).	a) Instinct d'activité dans le cadre social (défense et accroissement du foyer). b) Moins grande sensibilité aux réactions affectives, capacité plus grande pour l'abstraction mentale et la création. c) Aptitude plus grande aux impulsions motrices et à la résistance passive. Marche et attitudes caractéristiques. d) Timbre de voix grave (basse jusqu'au ténor).

Tout commentaire nous semble inutile en ce qui concerne les caractères anatomiques primaires.

En ce qui concerne les caractères anatomiques secondaires, quelques précisions sont nécessaires :

— La distribution de la graisse sous-cutanée est entièrement différente chez l'homme et la femme normaux : d'abord le tissu adipeux est plus abondant chez la seconde, masquant la plupart des reliefs musculaires, ensuite

et surtout le panicule adipeux sous-cutané s'accumule chez la femme dans la moitié inférieure du corps : région abdominale inférieure, hanches, cuisses, région rétro-mammaire ; chez l'homme au contraire, la moitié inférieure du corps reste libre, la graisse apparaissant dans les grandes obésités, au niveau des épaules, du cou, du thorax et de la partie haute de l'abdomen.

— Les cheveux de la femme sont longs et fins, persistants, ont une ligne d'implantation régulière à concavité inférieure au niveau du front, avec deux prolongements latéraux et un médian au niveau de la nuque. Ceux de l'homme sont plus courts, plus gros et caducs avec tendance à la calvitie, leur ligne d'implantation présente deux profondes encoches au niveau des deux angles fronto-pariétaux, et est horizontale au niveau de la nuque. Les poils pubiens de la femme ont une forme de triangle à base supérieure, tandis que chez l'homme ils se prolongent le long de la ligne médiane jusqu'à l'ombilic pour prendre un aspect losangique. L'homme présente de plus une barbe et une moustache, des favoris, une pilosité thoracique et des extrémités marquées, une pilosité anale.

La libido chez la femme est moins développée que chez l'homme, ce qui prédomine dans la sexualité de la femme, c'est l'instinct maternel, l'aspiration à la maternité. La femme est surtout orientée vers la maternité et son aptitude pour le travail physique et la lutte pour la vie est moindre que chez l'homme à qui une affectivité moins aiguisée permet de développer ses aptitudes pour l'abstraction et la création, en même temps que son meilleur développement locomoteur lui donne une plus grande force d'impulsion motrice et de résistance passive — tous facteurs indispensables à l'entretien et à la défense de son foyer et à la satisfaction de son ambition.

Telles sont schématisées les caractéristiques principales de chacun des deux sexes, mais il suffit de quelques instants de réflexion pour se rendre compte combien il est

rare de trouver un être humain possédant en totalité et exclusivement les caractères de son sexe.

« Nul individu ne présente totalement et exclusivement les caractères de son sexe, chaque être humain pour élaborer sa forme et son psychisme puise dans les deux tableaux. Le sexe pur n'est qu'un idéal » (M. SENDRAIL), le fruit d'une imagination trop éprise d'absolu, s'appuyant beaucoup plus sur des déductions hasardeuses que sur une stricte observation des êtres, de leur constitution et de leurs fonctions.

C'est un des grands mérites de l'endocrinologie moderne, au cours du grand travail d'identification des hormones qui s'est accompli durant le dernier quart de siècle, de nous avoir montré de façon irréfutable que le sexe de chaque individu n'est qu'un compromis, qu'une simple dominante, que la sexualité chez l'animal comme chez l'être humain n'est jamais absolument univoque et que les sécrétions hormonales, provenant non seulement des glandes génitales, mais aussi de la cortico-surrénale, comportent toujours, dans un sexe déterminé, une participation des hormones du sexe opposé. L'homme excrète chaque jour une quantité d'œstrogènes, facteurs déterminants du cycle ovarien, presque aussi importante que la femme et celle-ci en retour élimine des quantités non négligeables d'androgènes puisqu'elles équivalent aux deux tiers de la teneur des urines masculines.

Ce sont les dosages d'hormones stéroïdes urinaires que nous effectuons quotidiennement dans le laboratoire de Pathologie Générale de la Faculté qui nous ont incité à étudier la fonction androgène chez la femme. Au cours de cette étude nous envisagerons successivement :

— la fonction androgène chez la femme normale, puis
— l'exagération de cette fonction androgène chez la femme au cours des diverses étapes de son développement.

Puisque nous avons rejeté comme ne répondant pas à la réalité la description que nous donnions du sexe idéal

ou du sexe « absolu », il convient que nous définissions le sexe féminin tel que nous le concevons pour la suite de notre exposé. Pour la rigueur de notre description nous définirons la femme comme étant l'individu porteur d'ovaires fonctionnellement actifs, l'homme étant par opposition le sujet porteur de testicules. Si nous adoptons ce critère précis, en opposition avec l'opinion d'Ombrédanne, c'est par souci d'une plus grande rigueur biologique, sans vouloir nullement contester l'indiscutable valeur de sa définition au point de vue clinique et thérapeutique. C'est donc le sexe gonadique qui sera notre guide : le sujet dirons-nous, appartient au sexe de sa glande, et l'examen microscopique sera le critère qui, en cas de doute, dissipera toute incertitude.

Nous reconnaîtrons comme caractères sexuels femelles ceux que l'on a coutume de rencontrer chez la femme, comme caractères mâles ceux que présente l'homme normal.

II. - Fonction Androgène chez la Femme normale

La fonction androgène :

Avant d'aborder l'étude de cette fonction chez la femme, il convient de définir la fonction androgène en général. Depuis Hippocrate et plus encore depuis la mémorable communication de Brown Sequard, il était universellement admis que la gonade mâle, et elle seule, élaborait une hormone spécifique à laquelle incombait un rôle de différenciation sexuelle dans le sens de l'acquisition des attributs masculins. Or l'isolement de ce principe actif de la virilité puis son dosage dans les humeurs ont apporté à cette conception physiologique de très importantes modifications dont la moindre n'est sans doute pas le fait que le testicule ne joue qu'un rôle de second plan dans l'élaboration des androgènes, la cortico-surrénale assurant à elle seule les deux tiers de cette élaboration chez l'homme. Bien plus, et comme le laissait prévoir la découverte précédente, les androgènes ne semblent pas doués d'une spécificité sexuelle absolue puisqu'ils se trouvent largement représentés chez la femme normale, dans les proportions exactes que pouvait faire prévoir la stricte similitude du cortex surrénal de l'un et l'autre sexe.

A vrai dire d'ailleurs cette étroite parenté fonctionnelle liant glande sexuelle et cortico-surrénale pouvait être déjà soupçonnée de par leur origine embryologique commune. L'ébauche de la cortico-surrénale dérive de la zone

surrénale, portion interne de la partie de l'épithélium cœlomique qui tapisse la face interne du mesonephros, située au contact même de la région génitale qui occupe elle, la partie externe de cette même face du mésonephros. Les éléments de l'épithélium coelomique de la zone surrénale commencent à proliférer pour donner naissance à des nodules épithéliaux d'abord disséminés dans le mésenchyme environnant puis réunis en un îlot unique et homogène qui entre en relation avec divers organes de voisinage : glomérules, tubes Wolffiens, organes génitaux, foie, mais seules les relations avec l'organe génital sont si étroites qu'on ne peut différencier son tissu de la surrénale (SOULIÉ).

Ainsi donc peut être affirmée l'étroite parenté existant entre surrénale et glande génitale puisque : toutes deux tirent leur origine de l'épithélium coelomique ; la prolifération de l'épithélium coelomique qui va donner naissance à la substance corticale a lieu à proximité de l'épithélium germinatif de Waldeyer et comme au point de vue morphologique il n'existe pas de limite précise entre cet épithélium germinatif et l'ébauche de la cortico-surrénale, il se pourrait bien que la zone surrénale ne soit que la zone génitale elle-même orientant son développement dans le sens surrénal. Fait capital enfin, la cortico-surrénale et la portion endocrine de la glande génitale ont des relations si étroites qu'on ne peut parvenir à différencier leurs tissus.

Un autre argument permettant d'affirmer la parenté fonctionnelle entre cortico-surrénale et cellules de Leydig du testicule, est leur comportement identique au cours des diverses étapes de la vie : toutes deux sont présentes durant la vie fœtale, involuent dans une large mesure durant les premières semaines de la vie et se développent à nouveau à la puberté.

Si les deux arguments précédents ne sont en quelque sorte que des preuves indirectes du rôle androgène du cortex surrénal, un troisième ordre de faits nous semble

montrer d'une façon irréfutable à la fois la fonction de glande endocrine mâle de la surrénale et l'existence d'une fonction androgène chez la femme : c'est l'existence des tumeurs virilisantes du cortex-surrénal. Si les premiers cas rapportés de néoformation d'origine incontestablement cortico-surrénale semblent être ceux de BEVERN et RAMHILD (1802), TILSÉSIUS (1803), OGLE (1865), nous retiendrons pour son caractère quasi expérimental l'observation rapportée par KEPLER, SPRAGUE, MASON et POWER (1948) : il s'agit d'une malade présentant un syndrome d'hypersurrénalisme dans lequel dominaient l'hirsutisme, avec virilisme et l'aménorrhée, et chez laquelle l'intervention permit l'ablation d'une tumeur maligne de la cortico-surrénale. « Après l'opération, elle retrouva son aspect normal, son habitus et sa corpulence : l'hirsutisme disparut, les règles réapparurent. La composition chimique du sang et la teneur des urines en œstrogènes et en 17 cétostéroïdes revinrent à la normale. Elle resta bien portante pendant environ six mois, moment où elle eut une récidive de la tumeur et de toutes ses anomalies cliniques et biologiques. La tumeur récidivante fut enlevée et cette ablation fut suivie par un retour à la normale. Trois mois plus tard la tumeur récidiva encore avec ses symptômes et à ce moment-là une métastase pulmonaire était radiologiquement visible ». Ainsi chez cette malade le développement d'une tumeur que l'examen histologique révéla être un carcinome cortico-surrénal indiscutable, amena le développement d'un syndrome de virilisme qui disparut lors de son ablation, puis réapparut lorsque récidiva la tumeur.

La dernière preuve du rôle de la cortico-surrénale et de l'existence de la fonction androgène chez la femme est fournie par :

1° l'action des extraits cortico-surrénaux (BUWIL et GREENE) et des greffes de surrénales de bœuf (HOLDER) qui provoquent la croissance de la crête du chapon et l'hypertrophie de la prostate et des vésicules séminales chez le rat castré ;

2° les expériences de DAVIDSON et MOOR montrant que la castration provoque l'hypertrophie des surrénales des rats et des souris mâles, chez lesquels prostate et vésicules séminales continuent à se développer (ce qui prouve que l'hypertrophie surrénale s'accompagne bien de sécrétion d'androgène) alors que l'ablation des surrénales est suivie d'une involution de la prostate et des vésicules séminales ;

3° le fait que les urines des castrés (PARKES, FRASER, FORBES) et des femmes contiennent des quantités importantes d'androgènes.

Nature des substances androgènes :

Les récents progrès de la chimie biologique ont permis de préciser la nature des diverses hormones et de les diviser en deux grands groupes :

— le premier constitué par des protéines ou des dérivés protéiques (hormones antehypophysaires et post-hypophysaires, insuline, thyroxine et adrénaline).

— le second, beaucoup plus homogène, comprenant les hormones sécrétées par la surrénale et les glandes génitales, de structure chimique très voisine, toutes dérivées du cholestérol et dont la structure de base est représentée par le noyau stérane, système fermé comportant 17 atomes de carbone numérotés et reportés sur trois hexagones et un pentagone A, B, C, D et ayant en C^{13} un groupement méthyle CH^2. Les hormones stéroïdes vont s'individualiser grâce à une série de substitutions laissant intacte la figure de base, mais donnant naissance à des fonctions chimiques déterminées : alcool (—OH), cetone (=O), phénol ; selon la position et l'orientation de ces fonctions, des propriétés biologiques nouvelles apparaîtront qui sont de deux ordres : génitales et métaboliques.

Bien que notre étude concerne seulement les androgènes, il nous semble indispensable de donner un schéma général du rôle et de la structure de toutes les hormones

stéroïdes car nous avons vu qu'elles sont toutes sécrétées par les glandes génitales et la surrénale et il est indispensable d'en avoir une vue d'ensemble pour la compréhension des syndromes d'hyperandrogénie chez la femme, au cours desquels il existe le plus souvent, associée à l'exaltation de la fonction génitale mâle, une hyperproduction plus ou moins importante des autres hormones cortico-surrénales.

Il est remarquable qu'à partir du noyau stérane de base, c'est essentiellement en 17 que se font les substitutions donnant naissance aux diverses propriétés des hormones stéroïdes : l'action métabolique relevant de la présence en C^{17} d'une chaîne latérale, l'effet génital mâle ou femelle étant conditionné par la présence en C^{17} d'une fonction cétone ou alcool, l'apparition du noyau phénolique commande les propriétés œstrogènes. Nous pourrons donc distinguer deux grands groupes, selon qu'il existe ou non une chaîne latérale en 17 :

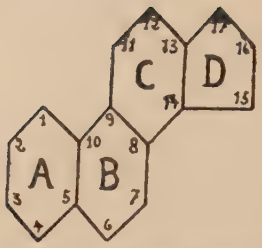
1° Stéroïdes possédant une chaîne latérale en 17 : hormones à action métabolique : 2 subdivisions :

a) C^{11} libre : désoxycorticostérone, dont l'action métabolique s'exerce sur les électrolytes : elle retient le sodium et le chlore, élimine le potassium et fixe l'eau dans les espaces interstitiels.

Dès qu'une fonction cétone ou alcool apparaît en C^{11}, l'action sur les électrolytes diminue ou s'inverse et une nouvelle propriété se manifeste qui est l'apanage des stéroïdes suivants.

b) C^{11} pourvu d'une fonction cétone ou alcool :

11 oxystéroïdes, comprenant la corticostérone, subst. B. de Kendall, la 11 déhydrocorticostérone (subst. A. de Kendall), la 17 hydroxycorticostérone (subst. F. de Kendall), la 11 déhydro 17 hydroxycorticostérone (subst. E. de Kendall), qui catabolisent les protéïnes (donc bilan azoté négatif) et les transforment en hydrates de carbone (donc hyperglycémie). Il est probable qu'il existe chez le sujet normal un équilibre entre la désoxycorticostérone et la corticostérone, stéroïdes hydratants et les trois autres corti-



Perhydrocyclopentenophénanthrène

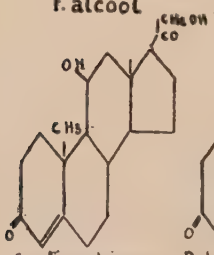
Chaine Laterale en 17

Fonction cétone en C3

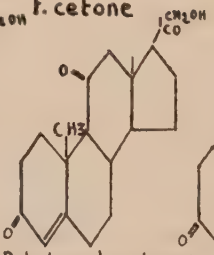
= stéroïdes humoraux

1 fonction en C11 — C11 libre

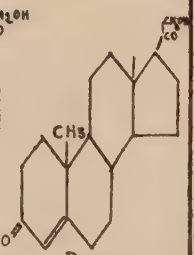
F. alcool — F. cetone



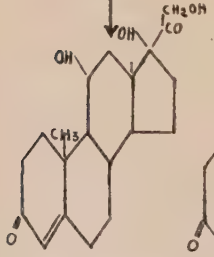
Corticostérone



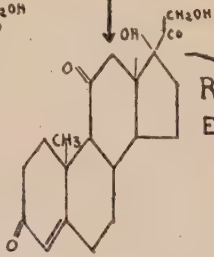
Dehydrocorticosterone



Desoxy-corticostérone



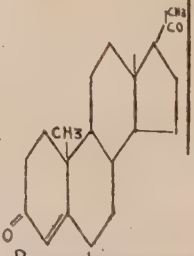
17. Hydroxy-corticostérone



17-Hydroxy 11-dehydro-corticostérone

Retient Cl Na

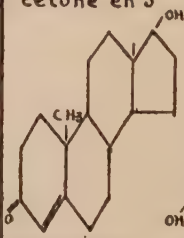
Elimine K



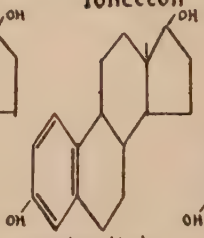
Progestérone : cas particulier car c'est un stéroïde génital bien qu'elle possède une chaine latérale.

fonction alcool en 17

cétone en 3 — fonction phén

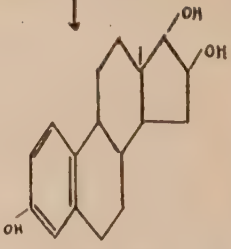


Testostérone



Oestradiol

Oest



Oestriol

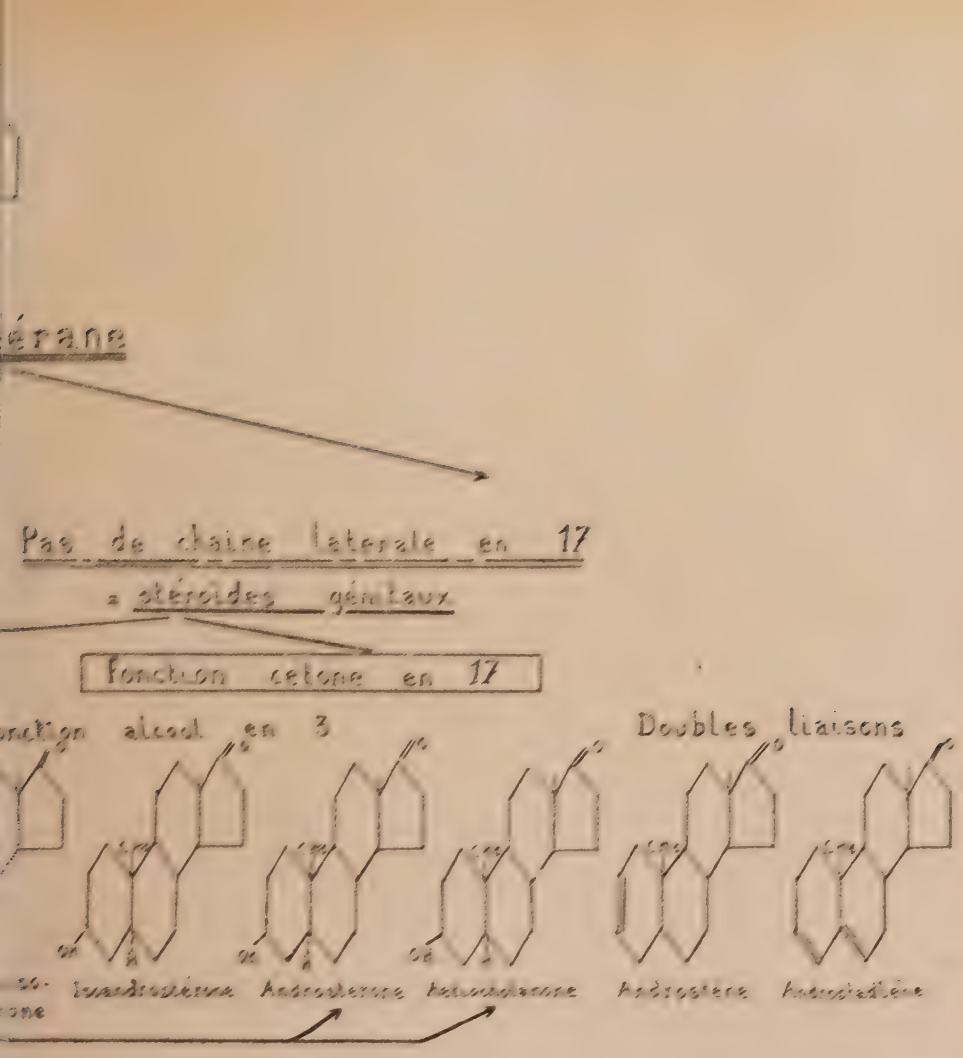
11 oxystéroïdes

Catabolisme protidique

Anabolisme glucidique

Phénolstér

= oestrogènes.



17 Cétostéroïdes neutres = androgènes

costéroïdes qui, comme THORN l'a montré, ont une action inverse.

c) enfin tout à fait à part se trouve la progestérone, très proche de la désoxycorticostérone.

2° Stéroïdes n'ayant pas de chaîne latérale en 17 : hormones génitales ; nous avons vu que leur action mâle ou femelle variait, selon qu'il existait en 17 une fonction cétone ou alcool et que la présence d'un noyau phénolique commandait les propriétés œstrogènes nous distinguerons donc là aussi deux groupes selon la nature de la fonction en C^{17} :

a) stéroïdes portant en 17 une fonction alcool qui se divisent en :

— stéroïdes possédant un noyau phénol : œstradiol et œstriol, formant avec l'œstrone le groupe des phénolstéroïdes.

— stéroïdes ayant en C^3 une fonction cétone : testostérone, à action androgène, qui se transforme rapidement en androstène et étiocholanone.

b) Stéroïdes portant en 17 une fonction cétone : 17 cétostéroïdes

— la plupart n'ont que cette fonction, ce sont les 17 cétostéroïdes neutres, comprenant tous les androgènes à l'exception de la testostérone.

Les stéroïdes androgènes ont par ailleurs à côté de leur fonction génitale mâle une fonction métabolique non négligeable : d'une part, ils provoquent un anabolisme protéique d'où le développement musculaire parfois rencontré au cours de certains syndromes d'hyperandrogénie, d'autre part ils fixent le sodium, le chlore et le potassium.

— un seul d'entre eux possède en plus un noyau phénolique qui lui confère une action œstrogène : c'est l'œstrone, identique dans son action à la première moitié des stéroïdes du groupe précédant.

L'habitude s'est établie de désigner par le terme de 17 cétostéroïdes les seuls stéroïdes androgènes portant en 17

une fonction cétone, signifiant par là qu'il s'agit d'une dénomination créée pour indiquer les seuls stéroïdes décelés dans les urines après un ensemble de manipulations aboutissant à l'élimination de tout ce qui n'est pas un 17 cétostéroïde au sens propre, puis de la portion de ce dernier groupe qui porte un noyau phénol lui conférant des propriétés œstrogènes. Ainsi définis, les 17 cétostéroïdes comprennent pratiquement tous les stéroïdes à action androgène éliminés par les urines, puisque nous verrons plus loin que la testostérone, seul androgène ne répondant pas à cette formule, est une hormone fragile qui se dégrade facilement dans l'organisme en deux autres corps qui font partie de ce groupe.

Les 17 céto-stéroïdes androgènes sont au nombre de six :

1° les quatre plus importantes ont une fonction alcool en trois ; ce sont les 17 céto-stéroïdes alcooliques, comprenant : l'androstérone, l'étiocholanone, l'iso-androstérone et la déhydroïso-androstérone.

2° les deux derniers n'ont pas de fonction alcool mais sont porteurs d'un ou de plusieurs doubles liaisons, ce sont l'androstène et l'androstadiène. Ce sont deux corps peu importants.

SOBOTHA a montré que l'origine et l'activité biologique des stéroïdes androgènes variait selon l'orientation de l'OH qu'ils présentent en 3 et de l'hydrogène en C^5 par rapport au plan du noyau stérane, et cette classification présente un intérêt d'autant plus considérable que les méthodes de dosage des 17 cétostéroïdes urinaires permettent de distinguer ces divers corps :

1) les uns, dont le radical OH de C^3 est en position « trans » c'est-à-dire en arrière du plan du noyau, sont l'androstérone et l'étiocholanone : le premier a de plus l'H du C^5 en position « trans », tandis que l'étiocholanone a cet H en position « cis ». Or comme le fait remarquer SELYE, cette position « cis » de l'hydrogène s'accompagne d'absence d'action androgénique.

Ces deux stéroïdes, appelés α stéroïdes, ont une double origine — testiculaire et surrénale — et, lorsqu'on a isolé l'ensemble des 17 cétostéroïdes androgènes, ne précipitent pas par la digitonine.

2) Les 17 cétostéroïdes dont le radical OH est en position « cis » (en avant du plan de la figure) sont l'isoandrostérone et la déhydroïsoandrostérone, le second n'étant que le produit de la déhydrogénation de l'isoandrostérone. Ces deux stéroïdes sont appelés β stéroïdes, ont une origine exclusivement surrénale et forment avec la digitonine un complexe insoluble qui précipite.

Ces quatre corps représentent les plus importants des androgènes identifiés dans les urines et constituent avec la testostérone la portion essentielle des hormones mâles. Il est actuellement universellement admis que la testostérone est sécrétée uniquement par le testicule, aussi n'en sera-t-il plus question au cours de notre étude, puisque ce corps ne fait pas partie de l'équipement androgène de la femme; tous les autres corps de ce groupe que nous venons de décrire sont par contre sécrétés aussi bien par la surrénale de la femme que par celle de l'homme, aussi convient-il d'en préciser l'origine, le métabolisme et l'élimination.

Origine des substances androgènes chez la femme :

Nous avons vu, lors de notre étude de la fonction androgène en général, les faits permettant d'affirmer le rôle du cortex surrénal dans l'élaboration d'hormones mâles. Mais si ce rôle est bien prouvé, il existe encore bien des lacunes en ce qui concerne la nature précise et le métabolisme des androgènes cortico-surrénaux. Parmi les 28 stéroïdes isolés de la corticale, il en est qui sont universellement admis :

— l'adrénostérone, dont l'action sur la crête de chapon est le cinquième de celle de l'androstérone,

— la 11 hydroxyisoandrostérone,

— l'androsténédione,
— la 17-hydroxyprogestérone.

Mais il faut cependant avouer que bien des obscurités persistent encore sur la nature même des composés isolés dans la glande : s'agit-il vraiment des hormones réelles ou seulement de métabolites déjà terminaux, voire même d'artefacts comme se le demande REICHSTEIN. Les progrès dans une meilleure connaissance des androgènes sécrétées par le cortex surrénal ont été considérables, mais encore beaucoup d'incertitudes demeurent et il suffira pour se rendre compte des difficultés rencontrées, de rappeler que MASON, cherchant à extraire les stéroïdes hormonaux d'une tumeur corticale pesant 410 gr. et s'accompagnant d'une excrétion journalière de 131 mgr de 17 cétostéroïdes au cours d'un syndrome de virilisme, ne réussit pas à isoler la moindre quantité d'androgènes de tout le tissu néoplasique étudié immédiatement après l'ablation de la néoplasie.

Métabolisme des androgènes :

Plus mystérieux encore que la nature des androgènes sécrétés par le cortex surrénal est leur métabolisme dans l'organisme, et cette constatation désabusée de KEPLER et SPRAGUE indique bien la position actuelle du problème : « l'observation la plus importante de toutes est ce fait désapointant que presque aucune des substances que, soit nous-mêmes, soit d'autres, avaient isolées de l'urine des patients porteurs de tumeurs cortico-surrénales n'étaient retrouvées dans la surrénale normale et que presque aucune des substances présentes dans les glandes n'étaient retrouvées telles dans les urines. En d'autres termes, les substances que nous trouvons dans l'urine ne mettent guère sur la voie de la composition chimique des substances que les glandes tumorales fabriquent en excès ». Et cette constatation formulée à propos des tumeurs surrénales est tout aussi valable, si l'on considère d'une part les substances

isolées du cortex surrénal normal, d'autre part les androgènes retrouvés dans l'urine des sujets normaux. Le problème est encore compliqué par les constatations faites par DORFMANN, HORWITT, SHIPLEY, FISCH et ABBOTT : la désoxycorticostérone injectée à l'animal sans testicules ni surrénales, se transforme en partie en 17 céto-stéroïdes. PINCUS se demande même si cette transformation ne peut pas se faire à partir des 11 oxystéroïdes. Si l'on ajoute que l'injection chez des insuffisants hypophysaires ou des Addisonniens de déhydroïsandrostérone est suivie d'élimination d'une quantité d'androstérone et d'étiocholanone plus importante que l'excrétion de déhydroïsoandrostérone, on voit quelle est la complexisté du problème puisque, d'une part, une hormone qui pourrait apparaître comme un produit d'excrétion est elle-même susceptible de subir à son tour des transformations et que, d'autre, l'injection d'un β stéroïde peut être suivie de l'apparition d' α stéroïdes dans les urines. Un fait est certain, c'est qu'il serait bien hasardeux de vouloir déduire des propriétés chimiques et biologiques des produits d'excrétion urinaire les propriétés chimiques et biologiques des substances mères.

Si l'on cherche à présent à préciser le lieu d'origine des androgènes cortico-surrénaux, on rencontre sans doute encore quelques inconnues, cependant il est bien admis par la majorité des auteurs que ce sont les cellules de la zone réticulée du cortex qui sont responsables de la sécrétion des hormones mâles chez la femme et la récente observation de Gilbert DREYFUS, REBOUL et ZARA, dans laquelle un syndrome androgénique pur (virilisme pilaire, voie masculine et clitoris hypertrophié) relevait d'une tumeur exclusivement constituée de cellules de la réticulée dont l'ablation entraîna la rétrocession de tous les signes d'androgénie, vient confirmer cette façon de voir (1). Par contre, l'affinité tinctoriale des granulations incluses dans certaines cellules de la couche juxta-médullaire vis-à-vis des colo-

(1) En ce qui concerne le rôle de la zone X de DEANESLY les opinions des divers auteurs sont assez divergentes tant sur son existence chez l'homme que sur son intervention dans la sécrétion des androgènes.

rants acides tels que le rouge ponceau et la fuschine décrite par BROSTER et VINES et considérée par eux comme spécifique du syndrome de virilisation, n'a pas été retrouvée par tous les auteurs et peut de plus apparaître chez des sujets normaux (SUDDS) ; il semble qu'elles constituent seulement le reflet d'une activité cellulaire augmentée dans une zone particulière de la cortico-surrénale et non l'apparition du matériel androgène lui-même.

Parmi tant d'obscurités, deux faits cependant sont bien démontrés : le rôle du foie et celui du rein. C'est au niveau du foie que les stéroïdes androgènes sont conjugués en glycuronate et surtout en sulfate et c'est sous cette forme d'esters hydro-solubles qu'ils sont éliminés par le rein. Il est facile d'en déduire qu'une défaillance de la fonction hépatique ou rénale peut être une des causes de la diminution des 17 cétostéroïdes urinaires.

Quant à ce qui concerne la sensibilité des tissus récepteurs vis-à-vis des androgènes, beaucoup d'inconnues persistent encore, mais il est probable qu'elle est très variable selon les individus, comme permet de le soupçonner ce fait que bien souvent les femmes atteintes d'hirsutisme ont un taux normal de 17 cétostéroïdes.

Régulation de la fonction androgène :

S'il est incontestable que le cortex surrénal assume chez la femme la sécrétion de substances androgènes, ici comme ailleurs, cet organe est sous l'étroite dépendance de l'hypophyse (ou plutôt, nous le verrons, du complexe hypophyso-tubérien) qui, là aussi, est « la glande chef de file ». Par analogie avec ce qui se passe chez l'homme, et dans un louable esprit de simplification, on pensa tout d'abord que la fonction androgène du cortex surrénal était contrôlée par cette même stimuline hypophysaire qui règle la sécrétion des cellules de Leydig du testicule, à savoir l'hormone interstitielle, identique à la lutéino-stimuline,

ALBRIGHT et ses collaborateurs, Hans SELYE et beaucoup d'autres furent les promoteurs de cette théorie bien séduisante. Cependant l'isolement de l'hormone adréno-corticotrope et sa préparation sous une forme purifiée exempte, semble-t-il, de tout composé gonadotrope, est venue porter un doute sur la réalité de ce mode d'action. En effet, l'injection de 25 mgr. d'A.C.T.H. provoque dans les heures qui suivent une augmentation non seulement des 11 oxystéroïdes, dont elle serait le stimulant spécifique, mais aussi des 17 céto-stéroïdes (et de la désoxycorticostérone) éliminés dans les urines. Si certains partisans de la régulation des fonctions surrénales par plusieurs facteurs hypophysaires en sont venus à admettre que cette action de l'A.C.T.H. n'est dûe qu'à son rôle trophique sur la cortico-surrénale ou à une « substance activatrice », capable de modifier l'action de l'A.C.T.H. dans un sens androgénique (ou minéralo-corticotrope), HOWARD, SNIFFEN, SIMMONS et ALBRIGHT, écrivent « l'A.C.T.H. joue un rôle important dans la stimulation des cellules réticulaires du cortex surrénal pour produire l'hormone cortico-surrénale anabolique (nitrogen ou « N »), qui donne naissance à une partie des 17 céto-stéroïdes excrétées dans les urines. Le fait de savoir si d'autres hormones de la pituitaire, notamment la L. H., sont nécessaires à la production de « N hormone » n'est pas encore élucidé ». Enfin SAYERS, dans son article sur la régulation hypophysaire de l'activité cortico-surrénale (1950) est en faveur d'une action unique ; pour lui l'hormone adréno-corticotrope peut amener les glandes surrénales à sécréter un stéroïde ou un mélange de stéroïdes qui serait responsable de toute l'activité métabolique et sexuelle de la glande. La nature du stéroïde ou du mélange des stéroïdes n'est pas encore éclaircie, pas plus que les facteurs qui font que, dans certains cas, la sécrétion intéresse plutôt un des stéroïdes surrénaux que les autres. Cependant cette théorie uniciste de SAYERS ne manque pas d'être séduisante : selon lui c'est l'hypophyse qui interprète les besoins en stéroïdes corticaux des cellules périphériques. A la suite de la diminution de concentration des hormones

corticales dans les liquides organiques, l'hypophyse antérieure répond en augmentant la libération d'hormone adréno-corticotrope.

L'hypothèse suivant laquelle la concentration des liquides organiques en hormones corticales règle la libération d'hormone adréno-corticotrope, est basée sur l'observation suivante : Un extrait cortical peut prévenir l'hypertrophie des surrénales qui survient à la suite d'un exercice musculaire. La soudaine libération d'hormone adréno-corticotrope qui survient lorsque l'organisme est exposé à la chaleur ou au froid, après l'administration de toxine typhoïdique, d'histamine ou d'adrénaline, peut être évitée par une injection préalable d'harmone corticale. Si le « stress » augmente, la quantité d'hormone corticale nécessaire pour arrêter la libération d'hormone corticotrope par l'hypophyse augmente également.

En plus du rôle joué par l'hypophyse, HUME attribue à l'hypothalamus un rôle particulier qu'il déduit des observations suivantes : des lésions localisées aux noyaux supra-optiques de l'hypothalamus et produisant un diabète insipide, ou l'altération des connexions qui relient l'hypophyse à l'hypothalamus ne modifient pas la réaction éosinopénique qui suit le « stress ». Par ailleurs, des lésions localisées dans une autre partie de l'hypothalamus antérieur abolissent cette réaction éosinopénique, même si l'hypophyse est intacte. HUME a également préparé des extraits d'hypothalamus qui, injectés à des animaux normaux ou ayant subi les altérations de l'hypothalamus qui empêchent habituellement une réaction normale, produisent de l'éosinopénie. Ces observations suggèrent que l'hypothalamus antérieur élabore pendant les périodes de « stress » une hormone qui stimule l'hypophyse et lui fait produire une quantité accrue d'hormone adréno-corticotrope. Tous ces faits demandent encore confirmation, cependant on peut, semble-t-il, dès à présent, affirmer que la sécrétion qui nous intéresse, à savoir celle des androgènes cortico-surrénaux est réglée par l'hypophyse en étroite connexion avec l'hy-

pothalamus, et que l'A.C.T.H. soit isolé, soit associé à un autre facteur indéterminé (peut-être L.H.), est l'intermédiaire par lequel le système hypothalomo-hypophysaire contrôle la sécrétion corticale. Un autre fait nous semble particulièrement à retenir de ces recherches nouvelles : le rôle prépondérant et multivalent de l'A.C.T.H. qui explique le caractère toujours pluri-hormonal de l'hyperactivité adréno-corticotrope hypophysaire.

Dosage des androgènes :

Si la recherche des androgènes dans le sang constitue la méthode idéale d'exploration de la fonction, elle présente de telles difficultés techniques que pratiquement, seuls sont utilisables les dosages de ces substances dans l'urine.

Pendant longtemps, des méthodes biologiques très subtiles : test de la croissance de la crête du chapon, mesure de l'hypertrophie des vésicules séminales et de la prostate, du rat castré, furent seules utilisées. Elles avaient permis de mettre en évidence le rôle de la cortico-surrénale dans l'élaboration des hormones mâles et l'existence d'une fonction androgène chez la femme en montrant que, d'une part, l'extrait cortico-surrénal, d'autre part l'urine des femmes ou celles des hommes privés de leurs testicules, sont très actifs sur l'accroissement de la crête du chapon et déterminent l'hypertrophie prostatique du rat castré.

Cependant, ces méthodes biologiques n'indiquent que la présence des substances physiologiquement actives et ne permettent pas de déceler celles qui ont été inactivées par le foie, de plus elles ne renseignent en aucune façon sur l'action des androgènes sur les protides et certains électrolytes. Aussi un progrès décisif dans l'exploration de la fonction androgène fut réalisé lorsque ZIMMERMANN en 1933, démontra la possibilité de doser chimiquement dans les urines les cétostéroïdes androgènes en utilisant la colora-

tion rose violacé que donnent ces substances hormonales avec le métadinitrobenzène en milieu alcalin. Depuis lors de nombreuses méthodes chimiques ont été proposées, la plupart simples modifications de la technique initiale de ZIMMERMANN, puisque seules les méthodes de BÉRAUT et Mlle VINET (1941) et celle de PINCUS (1943) utilisent un réactif autre que le métadinitrobenzène, la première utilisant le réactif de GIRARD, la seonde une réaction au chlorure d'antimoine dans l'anhydride acétique.

L'extraction ne présente pas de difficultés et seuls deux facteurs sont susceptibles d'altérer la spécificité de la réaction : la présence d'œstrone qui, nous l'avons vu, a une composition chimique faisant rentrer ce corps dans le groupe des 17 cétostéroïdes, et surtout celle de chromogènes qui risquent de perturber la coloration. L'existence d'une fonction phénol rend l'œstrone soluble dans une solution aqueuse de soude et son élimination du dosage ne présente plus de difficulté. Par contre la présence de chromogènes s'est avérée pendant longtemps très gênante, obligeant à faire pour chaque échantillon à doser deux lectures photométriques, basées sur l'absorption caractéristique des 17 cétostéroïdes et des chromogènes, maxima dans le vert pour les premiers, dans le bleu pour les seconds, l'une en lumière verte, l'autre en lumière bleue pour vérifier que la plupart des chromogènes avaient été éliminés (le rapport $\frac{\text{extinction dans le vert}}{\text{extinction dans le bleu}}$ ne devant jamais être inférieur à 1,5) et à recommencer la purification, si elle s'avérait insuffisante. La purification par le chloroforme proposée par SALTER et CAHEN (1944) nous a permis de supprimer ce contrôle car elle élimine pratiquement la grande majorité des chromogènes (jamais au cours de plus de 100 dosages vérifiés, nous n'avons trouvé le rapport de l'extinction dans le vert à l'extinction dans le bleu inférieur à 1,5).

Nous utilisons actuellement une technique de dosage inspirée de TALBOT et ALBRIGHT, décrite par LICHTWITZ,

Barbier et Mouton (1947), à laquelle nous avons apporté quelques modifications de détail et adjoint la méthode de purification de l'extrait urinaire par le chloroforme de Salter et Cahen. Les 17 cétostéroïdes, étant éliminés dans l'urine à l'état de conjugués avec l'acide glycuronique et surtout sulfurique, leur dosage comporte obligatoirement trois temps : hydrolyse, extraction et réaction colorée.

Les urines sont recueillies pendant 24 heures dans un récipient au fond duquel ont été préalablement placés 10 cc d'acide chlorhydrique pur. Le dosage est pratiqué par 1/10e de la quantité totale, le plus tôt possible après la fin de l'émission, et au plus tard 24 heures après (les urines étant alors conservées à la glacière).

— L'hydrolyse de ces urines préalablement ajustées à 10 % d'HCl se fait par ébullition à reflux durant un quart d'heure, qui libère les stéroïdes de leurs combinaisons solubles. L'urine hydrolysée est plongée dans la glace fondante.

— L'extraction par le tétrachlorure est pratiquée de la façon suivante : l'hydrolysat est placé dans une ampoule à décantation avec 40 cc de tétrachlorure ; on agite cinq minutes, on décante le tétrachlorure et on recommence deux fois la même opération avec 25 cc de tétrachlorure et 3 minutes d'agitation. Chaque fois, le tétrachlorure qui a pris une teinte variant du jaune clair au violet est soigneusement décanté.

— Les trois extraits sont réunis dans un ballon et distillés au bain-marie, à une température d'environ 85°. Le résidu est repris par 10 cc d'éther et le ballon lavé ensuite deux fois avec 5 cc d'éther ; ces trois extraits éthérés sont lavés successivement trois fois avec 15 cc d'une liqueur de soude 2N qui s'empare de l'œstrone, puis 5 fois avec 15 cc d'eau distillée, qui enlève les dernières traces de soude.

L'extrait éthéré est ensuite évaporé soigneusement au bain-marie, l'ampoule a décantation est lavée deux fois par 3 cc d'éther qui est lui aussi évaporé. On ajoute alors 2 cc d'alcool absolu au résidu, on agite pour bien le dissoudre, et c'est sur cette solution alcoolique de 17 cétostéroïdes que sera pratiqué le dosage proprement dit.

Nous utilisons comme étalon une solution alcoolique de déhydroïsoandrostérone dont le pouvoir chromogène est intermédiaire entre celui des divers 17 cétostéroïdes. On prépare les quatre tubes d'étalonnage contenant respectivement 50 (C^1), 100 (C^2), 150 (C^3) et 200 (C^4) gammas, on complète par de l'alcool absolu jusqu'à 0,2 cc, puis on ajoute à chaque tube : 0,2 cc d'une solution de métadinitrobenzène purifié, contenant 11 mgr 6 par cc. d'alcool absolu, 0,2 cc. d'une solution de potasse alcoolique 2N.

Les deux réactifs étant préparés extemporanément.

Puis on prépare les tubes suivants :

— tube de la réaction
(a)
0,2 cc. de solution alcoolique à doser
0,2 cc. de réactif au métadinitrobenzène
0,2 cc. de potasse alcoolique

— témoin des réactifs
(b)
0,2 cc. d'alcool absolu
0,2 cc. de réactif au métadinitrobenzène
0,2 cc. de potasse alcoolique.

— témoin de la potasse
(c)
0,2 cc. de potasse alcoolique.
0,4 cc. d'alcool absolu

— témoins de l'extrait urinaire
(d)
0,2 cc. de solution alcoolique à doser
0,2 cc. de potasse alcoolique
0,2 cc. d'alcool absolu.

Toutes ces réactions sont effectuées dans des tubes pyrex, de 15 cc. bouchés à l'émeri. Lorsqu'ils ont été préparés, ils sont portés durant une heure au bain-marie à 30°, à l'obscurité.

Au bout de ce laps de temps, on ajoute dans chaque tube 5 cc. de chloroforme et on complète à 15 cc. par de l'alcool à 60°. On agite et on introduit une pipette dans chaque tube. Après quelques minutes, la séparation des liquides est faite, on obtient 2 couches : 1 aqueuse supérieure, jaune foncé renfermant les impuretés, l'autre alcoolo-chloroformique d'un rose violacé pur, qui est prélevé à la pipette pour la lecture colorimétrique.

Nous utilisons l'électrophotomètre de MEUNIER, en lumière verte : la densité optique des étalons titrés est (—b; celle de l'extrait urinaire : a— (b + (d—c)). On construit la courbe de référence qui permet de calculer la quantité de 17 cétostéroïdes exprimée en déhydroïsoandrostérone, contenue dans 0,2 cc. d'extrait. Le chiffre trouvé multiplié par 100 donnera la quantité éliminée par 24 heures.

A côté de cette technique d'utilisation courante et facilement réalisable, mais ne permettant qu'un dosage global des 17 cétostéroïdes, il faut citer l'existence de méthodes plus complexes permettant de séparer les fractions α et β ou d'isoler les différents 17 cétostéroïdes urinaires dont l'intérêt pratique est considérable lorsqu'on veut préciser l'existence et surtout la nature d'un hyperfonctionnement cortico-surrénal. La séparation des fractions α et β est réalisée par la méthode de TALBOT, qui mesure d'abord les 17 cétostéroïdes totaux sur une portion de l'extrait alcoolique, puis dose les β cétostéroïdes alcooliques, après précipitation par la digitonine et enfin sur une troisième fraction de l'extrait alcoolique dose les 17 cétostéroïdes non alcooliques, après avoir absorbé les cétostéroïdes alcooliques sur une colonne d'alumine (le taux des α stéroïdes alcooliques est égal à celui des stéroïdes totaux moins celui des β stéroïdes et des cétostéroïdes non alcooliques). Normalement, les β -17 cétostéroïdes, d'origine exclusivement surrénale, représentent de 10 à 15 % des 17 cétostéroïdes. En cas de tumeur, leur taux s'élève considérablement et KEPLER, SPRAGUE et MASON ont bien montré qu'à de rares exceptions près, une élévation

de la fraction β de l'ordre de 45 à 50 p. 100 doit faire fortement soupçonner l'existence d'une tumeur cortico-surrénale.

La méthode chromatographique de DINGEMANSE permet une analyse qualitative plus poussée encore : basée sur l'absorption des 17 cétostéroïdes sur une colonne d'alumine Merck (standardisée selon les normes de Brockmann) puis sur leur séparation par 43 élutions successives avec du benzène pur, puis additionné d'alcool, elle aboutit à la construction d'un chromatogramme dont chacun des sept sommets semble correspondre à une substance particulière (ces sommets sont numérotés I puis de III à VIII). Normalement il n'y a pas de sommet II, ce dernier n'apparaissant que dans les cas pathologiques, dans lesquels il y a de plus d'importantes variations quantitatives des autres fractions dont la plus considérable est l'accentuation du sommet IV correspondant à l'isoandrostérone et à la déhydroïsoandrostérone.

Résultats normaux avec la méthode utilisée :

Les chiffres d'élimination par 24 heures, chez le sujet sain, sont :

12 à 13 mgr chez l'homme,
8 à 9 mgr chez la femme,

La sécrétion des androgènes étant, nous l'avons vu, assurée par le testicule et la cortico-surréale, il est facile de déduire des taux précédents que les 2/3 des 17 cétostéroïdes sont secrétés par le cortex surrénal, 1/3 seulement provenant du testicule.

Bien entendu, les chiffres que nous donnons constituent une moyenne, il existe selon les individus des variations assez importantes, ne dépassant cependant pas 4 mgr (LICHTWITZ, BARBIER et MOUTON) ; chez un même individu, ces variations sont peu marquées et leur maximum se situe aux environs de 2 mgr., dans des conditions de diurè-

se normale bien entendu (d'où l'intérêt d'indiquer à la fois le taux d'élimination par 24 heures et le taux par litre).

Les recherches de FRASER, TALBOT et BUTLER, NATHANSON, concordent pour placer autour de 8 ans l'apparition des 17 cétostéroïdes urinaires, leur taux augmente d'un peu moins de 2 mgr tous les deux ans pour atteindre 8 mgr de 15 à 18 ans. Ce n'est qu'à partir de cet âge que l'accroissement se poursuit uniquement chez l'homme qui acquiert vers 21 ans un chiffre définitif (et c'est encore là, nous semble-t-il, un argument permettant d'affirmer que la sexualité masculine est plus tardive que celle de la femme). Le taux des 17 cétostéroïdes reste par la suite fixe jusqu'aux environs de 60 à 70 ans, puis décroît progressivement.

La diète diminue considérablement le taux d'élimination des 17 cétostéroïdes (MILLER, MICKELSEN et KREYS trouvent une diminution de 30 % après un régime de restriction de six mois, ayant entraîné une perte de poids de 24 %).

D'autre part, la description par HANS SELYE du syndrome général d'adaptation a permis à FORBES, DONALDSON, REIFENSTEIN et ALBRIGHT, TALBOT et BUTLER, de vérifier qu'après une élévation transitoire survenait rapidement une baisse durable du taux d'élimination des 17 cétostéroïdes au cours de traumatismes de toutes sortes (opératoires en particulier), des infections aiguës et chroniques, des intoxications, bref toutes les fois que sévit un « stimulus d'alarme ». Cette baisse des 17 cétostéroïdes coïncide avec une élévation du taux des autres stéroïdes cortico-surrénaux, par une véritable mobilisation de toutes les énergies indispensables au maintien de la vie aux dépens de la sécrétion de luxe qu'est celle des androgènes. C'est assez dire qu'il faut savoir interpréter les taux obtenus à la lumière des signes cliniques et biologiques associés, si l'on veut conserver au dosage des 17 cétostéroïdes toute sa valeur.

Les réserves précédentes étant faites, le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires, constitue un test unique en endocrinologie, en ce sens qu'il permet d'explorer le fonctionnement des trois glandes à sécrétion interne qui contrôlent et assurent la sécrétion des androgènes : l'hypophyse, le testicule et la surrénale.

En ce qui concerne notre sujet, nous voyons quel progrès considérable il a apporté dans l'affirmation et l'exploration de la fonction androgène chez la femme et de ses perturbations, et qu'il constitue un mode d'investigation irremplaçable pour mener à bien notre étude.

Evolution de la sexualité :

Un bref résumé de l'évolution de la sexualité va nous permettre de mieux comprendre l'existence et les manifestations de la fonction androgène chez la femme et ses perturbations.

Le sexe dépend de la répartition des chromosomes au moment où a lieu la conjonction de l'ovule et du spermatozoïde. Le nouvel être reçoit son sexe en recevant la vie ; mais ce sexe est une sorte « d'hérédité potentielle », selon l'expression de MARANON qui n'exerce une influence sur son développement que si les incidences hormonales s'opèrent d'une façon correcte. C'est pour cela que la sexualité étant un phénomène génétique devient, du point de vue de la pathologie un problème endocrinien. Comme tout être vivant reçoit quand il est formé une sexualité bipotentielle avec prédominance d'un sexe qui sera le sexe primordial ou légitime, mais avec coexistence de l'autre sexualité sous forme de sexe secondaire, l'influence des hormones consiste à favoriser le développement des caractères sexuels du sexe dominant, mais aussi à inhiber ceux correspondant au sexe contraire.

L'évolution du sexe se fait à la fois dans le sens de la maturation et dans le sens de la différenciation sexuelle

depuis la sexualité bipotentielle initiale, jusqu'à la sexualité presque pure des individus normaux. Mais la sexualité secondaire évolue elle aussi, il est facile d'en trouver les vestiges dans l'organisme normal et à plus forte raison dans l'organisme a sexualité pathologique où l'activité hormonale déviée donnera lieu à toute une série d'états intersexuels.

Chronologiquement, la sexualité féminine évolue plus précocément que la sexualité masculine, d'où la fréquente apparition d'une phase féminoïde (morphologie générale féminoïde, psychisme spécial) précédant chez le garçon la puberté virile, alors que chez la fille, la puberté féminine suit directement l'adolescence. Par contre, lorsque le cycle de la féminité se trouve terminé, au moment de la ménopause, il apparaît des signes pratiquement constants, ayant le caractère viriloïde, qui manquent seulement chez certaines femmes, très rares, ayant une féminité très stricte, et qui marquent la perte de l'inhibition du sexe secondaire sur les hormones féminisantes. Cette phase de virilisation finale n'a pas d'équivalent chez l'homme, puisque la virilité est une phase terminale de l'évolution de la sexualité. Ainsi la féminité n'apparaît que comme une phase intermédiaire entre l'adolescence et la virilité qui semble, en quelque sorte, être le stade ultime de l'évolution de la sexualité.

Nous allons donc envisager tout d'abord la virilisation ménopausique de la femme, qui constitue en quelque sorte le syndrome d'hyperandrogénie physiologique de la femme.

L'androgénie de la ménopause féminine :

La femme acquiert, dans un grand nombre de cas, au moment de la ménopause, la morphologie — et aussi la psychologie viriloïde. Dans de rares cas, il se produit une virilisation totale de l'organisme, physique et fonctionnel-

le, y compris l'instinct sexuel : la femme paraît un homme et acquiert un appétit érotique pour la femme ; il s'agit de formes de virilisme pathologique, liées à une lésion surrénale ou hypophysaire, phénomène morbide que nous envisagerons plus loin.

Dans les cas habituels cette virilisation ménopausique, qu'on peut qualifier de physiologique, est seulement partielle. Le signe de virilisation le plus fréquent, est l'hypertrichose : apparition de poils au niveau de la lèvre supérieure, du menton, du tronc et des membres, implantation des cheveux au niveau du front et de la nuque prenant le type masculin, sans cependant apparition de calvitie. La graisse sous-cutanée qui jusque-là prédominait au niveau de la moitié inférieure du corps, vient se localiser avec prédilection au niveau de sa moitié supérieure, donnant à l'obésité de la ménopause un aspect masculin. La voix devient plus grave, en même temps que son ton se fait plus impérieux ; souvent le visage perd de sa grâce féminine pour devenir plus austère et plus autoritaire. C'est l'heure où se manifeste une élévation de la pression artérielle, dont la coexistence avec une coloration accentuée du visage rappelle l'obésité pléthorique de l'homme. Souvent la question se pose en présence de telles malades à hypertension modérée certes, mais nette cependant, au faciès coloré et à la pilosité accentuée, à l'allure générale plus masculine que féminine, de savoir s'il s'agit de simples manifestations ménopausiques ou d'un authentique syndrome de CUSHING. Certes, il n'y a ni vergetures pourprées, ni ostéoporose, mais la fréquente constatation d'une glycosurie légère avec hyperglycémie, qui décèle un diabète commençant, montre bien qu'au total il n'y a pas d'opposition formelle entre les manifestations d'androgénie de la ménopause et le syndrome de CUSHING ; qu'au fond il n'y a entre les deux qu'une différence de degré, mais guère de nature, le trouble fonctionnel physiologique du climatère féminin n'étant en somme qu'une ébauche de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal limité à l'exagération de sa

fonction androgène. Et c'est sans doute là le fait essentiel qui explique le goût plus marqué pour l'activité physique, l'autoritarisme accentué, la recherche d'une action sociale plus intense, avec adoption de travaux d'ordinaire réservés à l'homme, qui voit ainsi contestés dans son foyer à la fois son autorité et les occupations dont il pensait avoir l'exclusivité.

Au point de vue de l'instinct sexuel, il est exceptionnel qu'il y ait inversion, le type d'altération rencontré est l'augmentation de la libido dans une direction normale, l'hypersexualité qui semble liée, en grande partie, aussi paradoxal que cela puisse paraître, à la tendance viriloïde involutive, correspondant à une augmentation de la sensibilité aux sensations sexuelles, de la « voluptuosité », le clitoris (organe viriloïde) perfectionnant sa sensibilité à cette période de la vie sous l'influence de l'afflux d'hormones sexuelles (traduite par l'augmentation de volume de la cortico-surrénale et l'augmentation discrète du taux des 17 cétostéroïdes avec abaissement des œstrogènes, d'où libération de l'activité androgénique). Les femmes qui conservent leurs caractères féminins intacts, sans aucune virilisation lors de la ménopause, sont celles qui possédaient une morphologie intensément et strictement féminine, gracilité physique, instinct maternel très développé et érotisme atténué, de sorte que l'on peut penser qu'ici, c'est la persistance d'un certain degré d'intersexualité latente qui est la condition nécessaire à l'apparition du syndrome viriloïde ménopausique sur un organisme qui n'est pas assez nettement orienté au point de vue sexuel pour faire face aux perturbations hormonales de la ménopause.

III. - L'hyperandrogénie chez la Femme

A. - Les faits cliniques

L'exaltation pathologique de la fonction androgène peut se manifester à l'un quelconque des stades de l'évolution de la femme, depuis la vie intra-utérine et la naissance jusqu'à un âge avancé. Elle réalise un ensemble de tableaux classiques que nous allons d'abord décrire avant d'envisager leur étude anatomo-pathologique et physiopathologique, qui nous permettra de montrer qu'il ne s'agit au fond que des divers stades d'un seul et même trouble fondamental.

Nous envisagerons successivement :

— les formes congénitales réalisant le pseudo-hermaphorisme féminin ou gynandroïde,
— les formes acquises réalisant
  — chez la petite fille la prématuration sexuelle,
  — chez la femme : — le syndrome androgénique pur
    — le syndrome de Cushing
    — l'hypertrichose pure ou virilisme pilaire.

LE PSEUDO-HERMAPHRODISME FÉMININ OU GYNANDROIDE :

Il s'agit d'individus pourvus d'ovaires, mais dont la morphologie et le comportement sont masculins, dont l'aspect varie considérablement d'un cas à l'autre, depuis ceux où organes sexuels et comportement sont identiques à ceux du mâle, jusqu'à ces aspects beaucoup plus fréquents où existe seulement une morphologie intermédiaire entre celle des deux sexes.

Ce sont en règle générale des sujets qui, à leur naissance, sont pris pour des garçons. Les organes génitaux externes sont habituellement d'aspect général masculin, mais incomplets et mal formés. L'aspect mâle est donné par un clitoris hypertrophié qui simule une petite verge dont le gland est enfoui sous un prépuce anormalement long. Au-dessous de la verge on découvre un scrotum contenant des amas graisseux faisant croire à l'existence de testicules atrophiques ou à une cryptorchidie. Il existe toujours un hypospadias qui semble expliquer que l'urèthre débouche en plein périnée. Les érections sont possibles. Au toucher rectal, on peut ordinairement percevoir une prostate et dans quelques cas même (cas de CRECCHIO par exemple) des vésicules séminales.

A l'âge pubertaire le sujet est atteint d'impuissance génitale, par contre l'apparition d'écoulements urétraux périodiques surprend et provoque un examen complémentaire. Les caractères sexuels secondaires sont bâtards : la pilosité prend le type masculin, le larynx est volumineux, la voix grave, le développement musculaire, le caractère autoritaire et le sens des manifestations érotiques plaident en faveur du sexe mâle ; cependant le développemnt anormal des seins, l'adiposité, les tendances psychiques incertaines jointes aux écoulements menstruels viennent apporter une note discordante. Un examen approfondi montre que ce sont de grandes lèvres hypertrophiées qui en ont imposé pour un scrotum divisé par une fente qui n'est autre qu'un vagin plus ou moins petit, condui-

sant à un utérus atrophique flanqué de deux trompes sclérosées. Il existe des ovaires véritables, mais atrophiés, sans follicules ni corps jaune. Le sexe est donc féminin, cependant en dépit des interventions chirurgicales visant à corriger ses anomalies, le gynandre ne peut qu'exceptionnellement avoir une vie sexuelle normale : il n'y a pas d'ovulation et la stérilité est presque constante. D'ailleurs ces sujets n'ont le plus souvent aucune activité ni désirs sexuels, malgré une vie de durée normale.

La prématuration sexuelle :

Cet état, décrit sous le vocable de macrogénitosomie précoce, est caractérisé par l'apparition dans les premières années ou parfois même les premiers mois de la vie des caractères sexuels secondaires accompagnés d'une façon inconstante par un développement somatique anormalement rapide. La survenue de cette anomalie revêt chez la petite fille ce caractère particulier qu'il s'agit d'une précocité sexuelle heterologue, c'est-à-dire singularisée par l'apparition des caractères sexuels du sexe opposé, réalisant ainsi un véritable virilisme, si bien que c'est tout à fait artificiellement qu'on dissocie cette forme du virilisme pur de l'adolescente, qui n'en diffère que par son apparition plus tardive.

Il s'agit d'enfants de 2 à 12 ans, chez qui l'on voit survenir d'une façon très prématurée une toison pubienne qui se prolonge le long de la ligne blanche jusqu'à l'ombilic, une hypertrophie du clitoris atteignant parfois la taille du pénis d'un garçon du même âge, une augmentation du volume des grandes lèvres et surtout des petites lèvres avec pigmentation intense, un développement remarquable des seins dont l'aréole prend une teinte brunâtre et assez souvent un écoulement menstruel. Ce développement génital prématuré s'accompagne dans un certain nombre de cas d'un développement somatique très rapide, la taille atteignant celle d'un enfant beaucoup plus

âgé ; en quelques mois la corpulence, les masses musculaires subissent un accroissement considérable. Cependant l'instinct sexuel n'apparaît pas, le psychisme reste celui de l'âge réel et ces malades meurent en quelques mois ou quelques années, car la lésion responsable de ce trouble est, en règle générale, une tumeur maligne du cortex surrénal ou de l'ovaire, ou une tumeur de la région épiphysaire, dont l'évolution rapide aboutit à la cachexie par accroissement local et métastases de la tumeur ou par les progrès d'une hypertension crânienne, au-dessus de toute ressource thérapeutique.

Le syndrome androgénique pur de la femme :

Il existe assez rarement à l'état isolé, cependant nous en avons retrouvé plusieurs observations dans la littérature, et il nous semble présenter un intérêt considérable au point de vue doctrinal. Nous prendrons comme type le cas de Gilbert-Dreyfus, Reboul et Zara.

Il s'agit d'une jeune fille qui, à l'âge de 8 ans et demi présente un développement rapide des poils pubiens et axillaires, réalisant en quelques mois un aspect pilaire de femme adulte ; en même temps la voix devient grave. Par ailleurs, croissance, morphologie et développement génital sont normaux.

A 13 ans, apparition de poils sur les bras, les cuisses, les jambes, l'abdomen et d'un duvet sur la lèvre supérieure.

A 15 ans, les seins se développent et la première menstruation apparaît.

A 16 ans, elle a l'apparence d'une jeune fille plutôt grande (44 kg.), aux formes harmonieuses et strictement féminines. Le virilisme vocal et pilaire s'est aggravé ; la barbe et la moustache sont si drues qu'elle est contrainte de se raser presque tous les jours.

Le taux des 17 cétostéroïdes est de 52,8 mgr par 24 heures.

L'ablation d'une tumeur de la surrénale droite fait

régresser tous les signes et ramène à la normale le taux des 17 cétostéroïdes.

En règle générale, il s'agit donc d'un tableau clinique caractérisé par l'apparition chez la femme des attributs physiques de la masculinité : *hypertrichose* de type mâle, *musculature et vigueur masculines* et *hypertrophie du clitoris ;* ce tableau clinique correspond à celui que les auteurs anglo-saxons décrivent sous le nom de syndrome génito-surrénal (nous verrons que la signification donnée par GALLAIS aux faits cliniques qu'il a décrits le premier sous ce vocable était loin d'être aussi précise).

Certes, il est assez rare de rencontrer une telle pureté symptomatologique, cependant il nous semble utile d'isoler cette forme d'hyperandrogénie pure de la femme, d'autant plus qu'un aspect clinique très voisin constitue souvent la note dominante au début de l'évolution du syndrome clinique que nous allons décrire à présent.

LE SYNDROME DE CUSHING :

Survient le plus souvent chez la femme jeune, en période d'activité sexuelle, et réalise à sa période d'état une entité clinique caractérisée par un ensemble de signes tout à fait révélateurs.

L'obésité est frappante, moins par son importance qui est le plus souvent modérée que par sa topographie qui montré plutôt qu'une adipose véritable, une distribution anormale du tissu adipeux : la face bouffie et en « pleine lune », le cou épaissi et empâté, la poitrine infiltrée, le ventre saillant à un tel point qu'on pense parfois à une grossesse, les hanches élargies, contrastant avec les fesses aplaties, les membres de volume normal ou même grêles et amaigris. Il s'agit d'un capitonnage ferme et sensible à la pression, accompagnée d'une *coloration rouge violacé de la face et du cou* qui donne au faciès un aspect rubicond. La peau est amincie, luisante et rugueuse au toucher. Assez

souvent une *acné* boutonneuse couvre le front, le menton, le thorax et les épaules, récidivante et rebelle à toute thérapeutique.

Par contre, les *masses musculaires* des membres se révèlent *atrophiées* et hypotoniques. Si certains de ces malades présentent une augmentation de poids importante, le plus souvent, elle ne dépasse guère une dizaine de kilogs et frappe davantage par sa topographie que par son intensité, le fait fondamental étant le remaniement de la topographie des dépôts adipeux, réalisant le type « bovin ». Parfois à cette adipose s'associe un *œdème* prédominant aux membres inférieurs, indépendant de toute défaillance cardiaque.

L'hypertrichose, donne au système pileux un aspect masculin caractéristique : la lèvre supérieure se couvre d'une moustache assez fournie, de longs poils follets couvrent les joues en véritables favoris, s'étendant en collier sous le menton et donnant une barbe assez bien fournie. Un duvet important s'étend sur les régions scapulaires, deltoïdiennes et presternales, les bras et les avant-bras. Les poils pubiens remontent le long de la ligne blanche jusqu'à l'ombilic. De longues *vergetures* en flammèches ou en réseau, d'aspect gaufré, à bords irréguliers et dont la surface déprimée est de coloration rouge flamboyant ou rouge violacé, rayonnent de chaque côté du pubic, recouvrant les fosses iliaques et les flancs, la partie antérieure des cuisses, les hanches et les fesses. Souvent elles existent aussi au niveau des régions pectorales et deltoïdiennes, à la face interne des bras. Leur topographie déborde très largement celle de l'obésité, et la peau est à leur niveau, fine, amincie et déprimée, souvent recouverte de petites varicosités.

L'aménorrhée est presque constante ; souvent précédée d'une longue phase de règles irrégulières, peu abondantes et très espacées, elle devient ensuite définitive.

La malade accuse une *asthénie* qui rend pénible le

moindre effort, interdit toute activité physique. Elle s'accompagne de douleurs rachidiennes rebelles, surtout lombaires, que l'examen radiographique montre liées à une *ostéoporose diffuse et considérable :* les corps vertébraux de taille normale sont de faible opacité, leurs bords supérieurs et inférieurs sont marqués d'un trait plus dense ; assez souvent le tassement d'un ou plusieurs corps vertébraux s'objective par l'apparition d'une cyphose dorsale. Les humérus, le bassin et le sacrum sont également décalcifiés.

La tension artérielle est élevée, atteignant des chiffres de l'ordre de 18 à 23 pour le maxima, de 10 à 13 pour le minima. C'est une hypertension mal tolérée, s'accompagnant de troubles fonctionnels importants, d'atteinte assez rapide du rein, de la rétine, du myocarde et souvent responsable d'accidents vasculaires cérébraux terminaux. C'est d'autre part une hypertension qui augmente et s'aggrave progressivement. La prise de la tension artérielle montre une *fragilité capillaire* considérable que traduit la très rapide apparition de pétéchies après la pose du brassard et qui se manifeste d'autre part par la facile apparition d'ecchymoses après des traumas peu importants.

La numération globulaire montre une *polyglobulie* nette avec lymphopénie et éosinopénie. Le taux des globules rouges est de l'ordre de 6 millions à 6.500.000 et nous avons pu constater dans deux cas personnels que cette polyglobulie était plus importante au niveau des zones d'erythrose cervico-faciale cependant que le prélèvement fait au niveau de la pulpe du doigt montrait un taux de G. R. peu augmenté. Il est fréquent de noter une *glycosurie* modérée avec *élévation de la glycémie à jeun,* mais cette dernière est loin d'être constante et souvent, seule la courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique, permet de mettre en évidence une perturbation à peu près constante de la glycorégulation.

L'examen radiographique de la selle turcique ne montre qu'une décalcification modérée des apophyses clinoï-

des, sans aucune modification de son volume ou de sa forme.

L'examen ophtalmologique ne décèle ni modification du fond d'œil, ni altération du champ visuel.

Dans les cas typiques existe un *syndrome biologique* particulier avec : augmentation de la natrémie et de la réserve alcaline, diminution de la chlorémie et de la kaliémie. Mais ces modifications humorales font souvent défaut, même en présence d'un tableau clinique complet.

Par contre l'étude hormonale permet de mettre en évidence de façon constante un ensemble de *perturbations de la fonction cortico-surrénale* tout à fait caractéristique de l'affection, dont la valeur diagnostique et pronostique est considérable : élévation plus ou moins considérable, mais toujours nette du taux d'élimination des 17 cétostéroïdes, augmentation du taux des 11 oxystéroïdes et dans certains cas excrétion de quantités importantes de pregnandiol et d'œstrogènes. Nous retrouverons ces modifications et leurs modalités lors de l'étude de la physio-pathologie du syndrome, et nous verrons leur importance diagnostique et pronostique.

En présence du tableau clinique décrit, certaines investigations sont indispensables : *radiographie lombaire* sans préparation et surtout après urographie ascendante et *pneumorein* à la recherche de l'abaissement d'un rein, qui peut être basculé de façon anormale, surmonté d'une surrénale de dimension excessive, *aortographie* qui décèle le trajet abaissé et allongé d'une artère rénale, la vascularisation anormalement importante du pôle supérieur d'un rein, faisant présumer la destination capsulaire de ces vaisseaux considérablement développés. Ainsi sont obtenues des images d'aspect d'autant plus suspectes que celles du côté opposé sont normales, ensemble d'anomalies qui n'indiquent pas avec certitude l'existence d'une altération surrénale, mais suffisantes pour faire pratiquer une lombotomie exploratrice qui peut devenir curatrice lorsqu'elle confirme l'existence d'une hypertrophie ou d'une tumeur

surrénale dont l'ablation peut guérir la maladie, de façon définitive s'il s'agit d'une adénome ou d'une hyperplasie unilatérale, de façon seulement temporaire s'il s'agit d'une tumeur maligne presque constamment récidivante.

Le mode de début du syndrome de Cushing est très variable, cependant il nous semble que deux ordres de faits ouvrent le plus souvent la scène : tantôt il s'agit de la prédominance des signes de virilisme, le tableau clinique ne se complétant que secondairement des autres signes du syndrome tantôt, et c'est le cas le plus fréquent, les divers symptômes apparaissent progressivement sans qu'existe aucune prédominance d'une des fonctions de la cortico-surrénale.

1° Le début par un syndrome androgénique, constitue le mode d'installation classique, bien individualisé par Gallais dans sa thèse sur le syndrome génito-surrénal : la malade jusque-là bien réglée, voit ses règles devenir irrégulières, peu abondantes et espacées, puis s'installer une aménorrhée complète. Simultanément, apparaît une hypertrichose à systémation masculine ; en quelques mois la moustache et la barbe se développent, la ligne blanche se recouvre de poils prolongeant la toison pubienne, l'espace inter-mammaire et les membres sont le siège d'une pilosité anormale, parfois le clitoris est hypertrophié. Le tissu adipeux envahit la moitié supérieure du corps en même temps qu'apparaissent des signes d'hypersthénie musculaire et nerveuse : les muscles prennent un développement exagéré, la force musculaire se développe anormalement, la jeune femme peut accomplir des travaux d'homme et sa santé semble de plus en plus florissante ; le caractère devient autoritaire et violent, parfois l'instinct sexuel dévie et la malade adopte les occupations et les distractions d'un homme, elle porte pantalon et l'épaississement des traits, la barbe et la moustache contribuent à donner l'impression qu'il s'agit plutôt d'un homme que d'une femme. L'asthénie, les vergetures n'apparaîtront que plus tard.

2° Mais ce mode de début est loin d'être le plus fréquent et généralement la maladie s'annonce par la survenue d'une obésité revêtant d'emblée la topographie facio-tronculaire caractéristique qui, jointe à l'aménorrhée, fait penser à une grossesse. L'hyperpilosité reste assez discrète, le faciès prend un aspect rubicond, la tension artérielle s'élève. Malgré son aspect floride, la malade présente une asthénie intense, ses muscles sont atrophiés et tout effort devient rapidement impossible. En quelques mois, le tableau clinique se complète par l'apparition des vergetures et de l'ostéoporose et l'évolution va se faire progressivement vers la mort en quelques années, en l'absence de traitement et souvent aussi en dépit de toutes les tentatives thérapeutiques.

L'HYPERTRICHOSE PURE OU VIRILISME PILAIRE :

Ici l'hyperandrogénie se traduit seulement par l'apparition chez la jeune fille ou chez la femme d'une pilosité exagérée dont l'importance est d'ailleurs très variable, allant de la légère moustache ombrageant la lèvre supérieure, accompagnée de discrètes pattes de lapin associées à un léger duvet recouvrant la région inter-mammaire et à une toison pubienne particulièrement luxuriante jusqu'un grand hirsutisme très proche du syndrome d'hyperandrogénie pure déjà décrit, avec une pilosité à topographie nettement masculine, envahissant les quatre membres, le tronc, le visage où elle recouvre les faces latérales des joues, le menton et la lèvre supériuere, réalisant une véritable barbe et un large collier ; les poils pubiens remontent le long de la ligne médiane jusqu'à l'ombilic ; il suffit que s'ajoute à cette hyperpilosité une obésité discrète, une aménorrhée, un timbre plus grave de la voix, un autoritarisme et un emportement plus facile, pour que soit réalisée la continuité entre cet état et celui que nous avons décrit précédemment.

Cependant, les faits dont il est question ici sont essentiellement ceux de l'hypertrichose modérée, souvent à topographie se rapprochant de celle de l'homme, mais sans aucun autre signe d'hyperandrogénie. Ainsi défini ce syndrome d'hypertrichose se présente avec une grande fréquence et pose d'importants problèmes pathogéniques, car nous verrons que ce caractère nettement masculin ne s'accompagne d'une hypersécrétion des 17 cétostéroïdes que d'une façon très inconstante.

B. - **Anatomie pathologique**

1) *Le pseudo-hermaphrodisme féminin* est presque toujours lié à la présence d'un adénome cortico-surrénal de nature bénigne, plus rarement à une tumeur maligne de cet organe. Dans certains cas enfin, l'intervention chirurgicale exploratrice, qui le plus souvent d'ailleurs permet seule de constater l'existence de l'adénome, ne montre aucune altération surrénale, mais il est probable que des méthodes histologiques plus fines que celles dont nous disposons actuellement permettront de déceler une hyperactivité fonctionnelle de ces glandes d'aspect normal.

2) *La prématuration sexuelle* relève le plus souvent d'une tumeur cortico-surrénale maligne à évolution rapidement mortelle,

— parfois d'une tumeur masculinisante de l'ovaire ou arrhénoblastome

— dans certains cas enfin, d'une tumeur de l'épiphyse ou de la région diencéphalique.

3) En ce qui concerne le *syndrome androgénique pur de la femme*, nous avons vu qu'il n'était souvent que le mode de début d'un syndrome de Cushing, c'est dire que

les lésions qui en sont la cause ne sont le plus souvent pas mises en évidence à ce stade de masculinisation isolée.

Dans le cas de GILBERT-DREYFUS, RÉBOUL et ZARA, la lésion causale était une tumeur de la cortico-surrénale droite formée d'éléments cellulaires à peu près semblables : cellules polyédriques, cytoplasme franchement acidophile avec une partie périphérique finement grenue et, en de rares points, quelques amas de pigment lipochrome, noyaux ovalaires ou arrondis avec chromatine en petits amas juxtaposés et un ou deux nucléoles généralement très petits. Absence de mitose. Tous ces caractères sont bien ceux des cellules cortico-surrénales de la zone réticulée. C'est seulement à la périphérie qu'on décèle quelques rares éléments d'aspect spongiocytaire. Dans les autres cas de syndrome androgénique pur il existe soit une hyperplasie simple de la cortico-surrénale, soit un adénome ou un cancer de cette glande, à l'exclusion de toute autre lésion, et le processus tumoral atteint avec prédilection les cellules de la zone réticulée.

4) Les lésions responsables du *syndrome de Cushing* sont beaucoup plus discutées et demandent une étude plus soigneuse. Nous avons retrouvé dans la littérature médicale 129 observations de syndrome de Cushing avec autopsie :

— les lésions surrénales ont été retrouvées dans 73 cas (56,5 %) et consistent le plus souvent en une hypertrophie diffuse du cortex dont les caractères histologiques sont loin d'être toujours indiqués avec netteté ; il semble que le plus souvent, il s'agit d'hyperplasie simple, plus rarement d'adénome. Dans 16 cas, il s'agit d'un carcinome et dans un cas d'un paragangliome bilatéral (CACHERA). Les surrénales ont été considérées comme normales dans 56 cas, mais il est probable que, chez certains au moins de ces malades, existait une hyperplasie des surrénales accessoires qui ont rarement été recherchées ; dans un cas il existait un nodule ovarien de structure corticale. Les lésions surrénales sont sou-

vent associées à des lésions hypophysaires : dans 34 cas, elles s'accompagnent d'un adénome basophile, dans 4, d'une hyperplasie basophile et dans 14 cas, d'une tumeur hypophysaire de nature différente.

— les lésions hypophysaires sont retrouvées dans 92 protocoles (71,3 %) consistant dans 58 cas en un adénome basophile ou une augmentation nette des cellules basophiles, dans 15 autres cas en adénomes d'autre nature (chromophobes ou eosinophiles) et dans 8 cas, en tumeurs malignes. Mais il faut souligner d'une part, que la numération des cellules basophiles n'a pas toujours été faite avec la rigueur nécessaire, d'autre part, la difficulté rencontrée parfois pour mettre en évidence du caractère basophile des cellules de l'adénome.

Les lésoins hypophysaires étaient associées dans 52 cas à une atteinte surrénale.

— enfin dans 4 cas, le syndrome de Cushing était associé à une tumeur du thymus ou du poumon et dans 3 cas d'une tumeur de l'ovaire (arrhénoblastome).

Les constatations précédentes ont conduit à une conception dualiste de la maladie de Cushing qui était attribuée soit à une lésion surrénale, soit à une lésion hypophysaire, jusqu'au moment où les faits rapportés par CROOKE ont permis de revenir à une théorie uniciste qui, nous le verrons, est largement confirmée par les récents progrès de la physiologie et de la biochimie.

Etudiant l'hypophyse de malades ayant présenté un syndrome de Cushing, chez lesquels l'autopsie avait révélé tantôt un adénome basophile, tantôt une tumeur maligne de l'hypophyse, CROOKE décrivit en 1935 une transformation des cellules basophiles qu'il considéra comme la lésion spécifique de la maladie ; il s'agit d'une disparition totale ou partielle des granulations avec densification, homogénéisation et surtout hyalinisation du protoplasme. Tout d'abord ces cellules perdent leur aspect typique, deviennent volumineuses et de dimensions inégales, les granulations basophiles se raréfient puis disparaissent cependant

que le protoplasme prend un aspect spumeux ou nettement réticulé. On voit apparaître soit à la périphérie du corps cellulaire, soit au contraire autour du noyau, qui est lui-même aplati et excentrique, une plage d'aspect homogène hyalin, constituant une coque périphérique ou au contraire un halo dense périnucléaire, teintée de façon intense par les colorants basiques. A un stade ultérieur le protoplasme granuleux est réduit à une mince bande périnucléaire ou à une étroite bordure périphérique par la poussée envahissante de la transformation hyaline qui, finalement, intéresse tout le protoplasme dans lequel ne subsistent plus que quelques vacuoles semblables à celles des cellules basophile normales.

Depuis que cette lésion décrite par CROOKE a été systématiquement recherchée dans tous les cas de syndrome de Cushing, elle a été retrouvée dans l'immense majorité des cas associée soit à un adénome hypophysaire, soit à une hyperplasie ou une tumeur maligne des surrénales, soit à un arrhénoblastome ou à une tumeur thymique et ces mêmes tumeurs (en particulier les adénomes basophiles relativement fréquents sans qu'il existe de manifestations cliniques), en l'absence des lésions de CROOKE, ne s'accompagnent pas de syndrome de Cushing qui peut en revanche avoir pour seule lésion décelable la transformation hyaline des cellules basophiles hypophysaires (cas de DECOURT et RUBENS-DUVAL). Nous verrons plus loin la signification qu'on peut attribuer à cette lésion, mais soulignons dès à présent que cause ou seulement témoin de la maladie, elle en constitue une lésion pratiquement constante (à de rares exceptions près : cas de COHEN et DIDDLE, de URBAN, de JACOBI et TIAGES), qui laisse présumer de l'unité du syndrome de Cushing.

5) En ce qui concerne l'*hypertrichose isolée*, si elle relève parfois d'une lésion cortico-surrénale maligne ou adénomateuse, voire d'une simple hyperplasie, dans la majorité des cas, elle ne s'accompagne pas d'altération macroscopique ou histologique de la glande.

C. - Physio-pathologie

1) Il est actuellement unanimement admis que le *pseudo-hermaphrodisme* est dû à une hyperactivité androgène du cortex surrénal, survenant avant la fin du 5me mois de la vie fœtale. Cette conception est confirmée par les taux élevés d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes au cours de ce syndrome : 40 et 50 mgr., dans les cas de CROOKE et GALLOW, 150 et 288 mgr dans ceux de WILHELM, 80 mgr dans le cas de BASTENIE. Nous avons vu que la lésion causale était, en règle générale, une tumeur, le plus souvent bénigne, de la cortico-surrénale ; dans le cas de BASTENIE, par exemple, il existait une hyperplasie des deux surrénales et un nodule adénomateux dont les éléments revêtaient la structure des cellules de la zone réticulée ; l'ablation des surrénales hyperplasiées et de l'adénome amena la régression des signes de virilisme et la féminisation.

Allant plus loin, BROSTER et VINES ont voulu considérer l'apparition de granulations fuschinophiles des cellules de la zone juxta-médullaire comme spécifiques du syndrome de virilisation, mais cette modification n'a pas été retrouvée par tous les auteurs et a d'autre part été rencontrée en l'absence de virlisme, aussi semble-t-il possible de considérer les granulations de VINES comme le reflet d'une activité cellulaire augmentée dans une zone particulière de la cortico-surrénale, dont le rôle est précisément la sécrétion des hormones mâles, et non comme le matériel androgène lui-même.

Le développement de caractères sexuels masculins, alors que la glande génitale est du sexe opposé, est dû à une hyperproduction d'androgène par un cortex surrénal anormalement et trop précocement actif qui inhibe la sécrétion d'hormones féminisantes ; au fond il s'agit de

phénomènes identiques à ceux obtenus expérimentalement chez l'animal par implantation de glandes du sexe opposé ou par injection d'hormones hétérologues à l'embryon.

2) *La pathogénie de la prématuration sexuelle* avec développement de caractères sexuels masculins chez la petite fille n'est en rien différente de celle du pseudo-hermaphrodisme : l'organisme inondé d'androgènes provoque d'une façon prématurée l'apparition de caractères sexuels qui sont ceux du sexe opposé au sexe gonadal de l'individu. Si l'attribution de cette hyper-production d'hormones mâles à une tumeur cortico-surrénale ou à un arrhénoblastome (dont on sait qu'il ne diffère guère d'une inclusion de tissu androgène dans l'ovaire) ne soulève pas d'objection, l'apparition de la prématuration sexuelle au cours des tumeurs de l'épiphyse a fait naguère attribuer à cette dernière une sécrétion soit inhibitrice du développement génital et somatique, soit au contraire excitante de cette maturation. Le fait que beaucoup de pinéalomes ne s'accompagnent d'aucun signe endocrinien et que, par contre, la prématuration sexuelle peut survenir après des tumeurs d'origine extra-épiphysaire, siégeant dans la région de la base cérébrale, semble indiquer que le pinéalome n'agit que par l'action mécanique qu'il exerce sur les noyaux diencéphaliques susceptibles, comme l'ont montré les expériences de HUME, de déterminer une hyperactivité androgène (par production d'une hormone propre ou en excitant la fonction androgénostimulante de l'hypophyse).

3) Le problème posé par le *syndrome androgénique pur* (syndrome surréno-génital des auteurs anglo-saxons) est particulièrement facile à résoudre. Cette manifestation s'accompagne d'une manière quasi-constante d'une hypersécrétion des 17 cétostéroïdes, correspondant au point de vue anatomique à une hyperplasie bénigne ou maligne du cortex surrénal développée aux dépens de la zone réticulée. C'est le type pur de l'hyperandrogénie par activité exagérée du tissu sécréteur des androgènes chez la femme.

4) *L'hypertrichose pure ou virilisme pilaire* pose un problème plus délicat à résoudre ; lorsqu'elle survient au cours d'une tumeur ou d'une hyperplasie surrénale sa nature hyperandrogénique ne saurait faire de doute mais encore faut-il supposer qu'il s'agit d'une exaltation bien particulière de la fonction puisqu'elle détermine l'apparition d'un syndrome très incomplet ; sans doute peut-on avec quelque vraisemblance envisager qu'il s'agit de la production d'hormones bien différentes des androgènes normaux à action portant presque exclusivement sur le développement du système pileux (cette hypothèse est rendue très plausible par l'apparition de substances n'existant pas chez le sujet normal au cours des tumeurs cortico-surrénales). Mais les faits que nous venons d'évoquer constituent presque l'exception et le plus souvent le problème est plus complexe encore ; voici les résultats que nous a fourni le dosage des 17 cétostéroïdes dans quelques-uns des cas que nous avons étudiés :

Mlle L..., 18 ans. — Pilosité faciale avec moustache et pattes de lapin, cuisses velues, toison pubienne à prolongement vers l'ombilic.
17 C. St ; 19,4 mgr par 24 H. - 12,5 mgr. par litre.

Mlle B..., 22 ans. — A toujours eu beaucoup de « duvet » sur la face et le cou (en collier), ainsi que sur les avant-bras, les jambes et les cuisses. Les poils se sont encore développés en longueur et en épaisseur à 16 ans, et actuellement, elle doit se raser plusieurs fois par semaine.
17 C. St. : 14,4 mgr. par 24 h. - 7,2 mgr. par litre.

Mlle T..., 19 ans. — Hyperpilosité faciale.
17 C. St. : 14,4 mgr. par 24 H. - 11,1 mgr. par litre.

Mlle C..., 19 ans. — Hypertrichose faciale (moustache, pattes de lapin, duvet sur les avant-bras, les cuisses et les jambes.
17 C. St. : 13,6 mgr. par 24 H. - 14,3 mgr. par litre.

Mlle E..., 17 ans. — Pilosité surtout faciale avec moustache et collier.
17 C. St. : 10,7 mgr. par 24 H. et 8,1 mgr. par litre.

Mlle J..., 24 ans. — Hypertrichose généralisée.
17 C. St. : 9,2 mgr. par 24 H. - 6,5 mgr. par litre.

Mlle R..., 23 ans. — Hyperpilosité faciale.
17 C. St. : 8,5 mgr. par 24 H. - 7,1 mgr. par litre.

Mme S..., 24 ans. — Pilosité toujours marquée mais très accentuée depuis 1 an et demi (après une grossesse).
17 C. St. : 4,2 mgr. par 24 H. et par litre.

Mlle D..., 32 ans. — Grand hirsutisme chez une mélancolique.
17 C. St. : 3,3 mgr. par 24 H. - 2,3 mgr. par litre.

Dans tous ces cas, si le dosage des 17 cétostéroïdes permet d'éliminer presque sûrement l'existence d'une tumeur surrénale, il nous montre aussi qu'il y a le plus souvent une légère augmentation de l'élimination d'androgènes, mais parfois aussi, un taux tout à fait normal (les deux cas accompagnés d'abaissement ont été trouvés chez une mélancolique et chez une malade présentant une infection pelvienne chronique, aussi nous ne les retiendrons pas). Il semble que dans ces conditions, on doive incriminer, soit une réceptivité anormalement élevée ou une sensibilité accrue aux androgènes, soit peut-être une modification de la sécrétion corticale aboutissant à l'apparition d'androgènes à propriétés particulières (il serait sans doute intéressant d'étudier le chromatogramme de ces sujets à taux d'élimination normal).

5) *Le syndrome de Cushing* a donné lieu à de multiples interprétations pathogéniques depuis que GALLAIS décrivit dans sa thèse sur le syndrome génito-surrénal (1912) un ensemble de faits cliniques identiques à ceux que nous avons énumérés associés à une hyperplasie ou plus souvent à une tumeur cortico-surrénale et qu'il désigna du nom de virilisme surrénal. En 1932, CUSHING décrivit le syndrome qui porte son nom et l'attribua à un adénome basophile de l'hypophyse ; l'examen rétrospectif de cas analogues antérieurs permit de constater l'existence d'un adénome basophile microscopique méconnu, et le syndrome de Cushing connut une fortune considérable en tant que manifestation clinique du basophilisme hypophysaire. Cependant les affirmations trop catégoriques d'auteurs plus

absolus dans leurs conclusions que ne l'avait été Cushing lui-même (qui écrivait en 1932 « en attribuant ce syndrome polyglandulaire obscur à une cause hypophysaire plutôt que surrénale, je sais que beaucoup pourrait être dit en faveur de cette dernière origine »), les analogies étroites du nouveau syndrome avec certaines formes du syndrome génito-surrénal de GALLAIS, l'inconstance de l'adénome basophile (et sa fréquence en dehors de tout signe clinique), la possibilité d'hyperplasies ou de tumeurs du cortex, voire même de l'ovaire, sans lésions hypophysaires associées, firent que bientôt à la « basophilie » de Cushing s'opposa la théorie cortico-surrénale des auteurs allemands. La description par CROOKE de la transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse comme lésion anatomique commune à tous les cas de syndrome de Cushing permit de revenir à une théorie uniciste, mais bien des points restaient encore à éclaircir en ce qui concerne le mécanisme de production et la cause exacte de chacun des signes si divers et parfois si déconcertants de la maladie. Il a fallu attendre l'isolement des différentes hormones produites par le cortex surrénal, la découverte de méthodes permettant leur mise en évidence dans les humeurs et l'étude de l'action de chacune de ces substances sur l'organisme humain, pour que puisse être proposée une pathogénie qui nous paraît acceptable du syndrome de Cushing.

Nous allons envisager successivement les preuves fournies par ces différentes méthodes d'investigation, tant sur l'existence que sur le rôle probable d'une exaltation des diverses fonctions de la cortico-surrénale, puis le mécanisme de production des principaux symptômes avant d'envisager la conception pathogénique qui nous semble pouvoir être donnée de l'ensemble des faits cliniques, biologiques et anatomiques constituant le syndrome de Cushing.

1) *Les dosages hormonaux*

A. - *L'hyperproduction des* 17 *cétostéroïdes* est presque constante et revêt une importance diagnostique consi-

dérable. Si l'on met à part quelques rares observations (cas de WALTERS et SPRAGUE s'accompagnant d'une quantité normale de 17 cétostéroïdes urinaires) l'excrétion des 17 cétostéroïdes se situe au-dessus des limites supérieures de la normale, soit qu'elle les dépasse de peu, soit qu'elle atteigne des taux extrêmement élevés (338 mgr dans le cas de BÉNARD et RAMBERT, 1980 mgr dans le cas de BROSTER et PATTERSON, 2.100 mgr dans le cas de SELYE).

L'étude du taux d'élimination des 17 cétostéroïdes permet d'obtenir sinon la preuve formelle, au moins de fortes présomptions en ce qui concerne la nature de la lésion responsable de l'hyperandrogénie et l'on peut résumer sa valeur de la façon suivante : si un taux sensiblement normal de 17 cétostéroïdes ne permet pas de rejeter formellement l'existence d'une tumeur cortico-surrénale, il est beaucoup plus en faveur d'une hyperplasie. Un taux de 20 à 60 mgr peut coexister avec une hyperplasie, une tumeur maligne ou bénigne. Un taux supérieur à 60 mgr indique presque toujours l'existence d'une tumeur maligne.

Nous avons vu qu'il était possible de différencier les α cétostéroïdes des β cétostéroïdes d'origine exclusivement surrénale : cette recherche a permis de mettre en évidence une élévation considérable du taux des β stéroïdes au cours des hyperfonctionnements surrénaux et de démontrer ainsi que l'augmentation des 17 cétostéroïdes porte avant tout sur la déhydroïsoandrostérone. Lorsque la fraction β est très élevée, et atteint ou dépasse 50 %, il s'agit presque sûrement de tumeur surrénale (TABOT, KEPLER et SPRAGUE).

Enfin, la méthode chromatographique de fractionnement des 17 cétostéroïdes montre, d'une part, l'élévation du sommet IV correspondant à l'isoandrostérone et a la déhydroïsoandrostérone, d'autre part, d'importantes perturbations dans la répartition des divers androgènes avec l'apparition de substances nouvelles (i-androstérone-d-6-one 17) démontrant ainsi qu'il y a non seulement hyper-

productcion d'androgènes mais encore modification de leurs proportions et formation de produits anormaux, dont les propriétés sont sans doute différentes de celles des androgènes sécrétés par la glande normale.

Enfin, signalons qu'en présence de tumeurs surrénales il existe dans certains cas une excrétion de quantités importantes de prégnandiol et d'œstrogènes qui est un argument formel en faveur de l'existence d'une néoplasie.

B. - *L'élévation du taux des* 11 *oxystéroïdes* est quasi-constante au cours du syndrome de Cushing et constitue pour ALBRIGHT et ses collaborateurs le trouble hormonal spécifique de cette affection.

C. — Quant à l'augmentation du taux de la désoxycorticostérone, si elle ne peut être prouvée par le dosage de cette substance qui n'a pu encore être réalisée, nous allons voir les preuves expérimentales de sa réalité.

2) *Action des hormones surrénales*

Nous n'envisagerons que les observations faites sur l'homme, renvoyant pour les travaux expérimentaux réalisés sur l'animal aux revues présentées par INGLE, KENDALL, LONG et KENYON.

1) *Action de la désoxycorticostérone :* le traitement par cette hormone des malades atteints de maladie d'Addison, permet une étude très rigoureuse de ses effets : l'administration de doses exagérées de cette substance provoque une rétention de Cl et Na et une excrétion augmentée de K de sorte que la concentration du Na et du Cl plasmatique augmente et celle de K diminue. Il s'ensuit une hypertension artérielle avec apparition d'œdème et parfois d'insuffisance cardiaque.

2) *Action des* 11 *oxystéroïdes :* la substance E de Kendall administrée à des sujets présentant à la fois un diabète et une maladie d'Addison, provoque une augmentation de

la glycosurie, de l'excrétion des protides et des corps cétoniques. Les besoins en insuline augmentent et le jeûne ne modifie pas le taux de la glycémie. Les expériences animales montrent, selon LONG, que la cortisone agit sur le métabolisme des hydrates de carbone en diminuant l'oxydation du glucose dans les tissus périphériques et en provoquant la formation d'hydrates de carbone à partir des précurseurs protéïniques des tissus. INGLE a démontré que son administration à fortes doses provoque la glycosurie chez l'animal.

3) *Action des androgènes :* les androgènes cortico-surrénaux ont des propriétés identiques à celles de la testostérone, tant en ce qui concerne leur action génitale que leur action d'anabolisme protidique.

4) *Action des hormones cortico-surrénales sur le métabolisme des graisses :* KENDALL et HEILMAN ont montré que l'administration de substance A (11-déhydrocorticostérone) ou de substance B (corticostérone) à certaines races de souris augmentait à la fois le pourcentage en graisse par rapport aux autres tissus et la quantité totale de graisse de ces animaux. La facilité avec laquelle la plupart des malades présentant un hyperfonctionnement cortico-surrénal deviennent obèses, et la difficulté avec laquelle les Addisonniens reprennent du poids, faisaient déjà présumer une telle action de certaines hormones surrénales ; d'autres preuves viendront sans doute s'ajouter à la démonstration de KENDALL.

3) *Symptômes résultant d'une excrétion excessive de désoxycorti-costérone*

L'hypertension : est un symptômes fréquent du syndrome de Cushing. Dans un cas de KEPLER et SPRAGUE, une hypertension sévère (21-11), disparaît après l'ablation d'une tumeur cortico-surrénale (12-7) pour réapparaître six mois après, lorsque la tumeur récidiva ; dans un autre cas des mêmes auteurs, l'hypertension qui a régressé après l'inter-

vention, n'a pas réapparu onze mois plus tard. Dans deux autres cas, par contre, l'intervention portant sur les surrénales n'amène qu'une rétrocession partielle de l'élévation tensionnelle. Il semble donc que l'H. T. A., si elle est déclanchée par l'hyperfonctionnement cortico-surrénal, peut persister malgré la suppression de ce trouble, sans doute parce qu'elle est entretenue par les lésions vasculaires provoquées par la désoxycorticostérone (comme l'a démontré SELYE).

L'œdème est un autre symptôme fréquent, souvent indépendant de toute défaillance cardiaque.

Les perturbations du métabolisme des électrolytes sont assez rarement notées. Dans un cas d'ALBRIGHT et deux cas de KEPLER, il existait une augmentation du Na plasmatique, une diminution du K et du chlore plasmatique avec alcalose. Dans un de ces cas, l'ablation d'une tumeur cortico-surrénale ramena à la normale le taux des électrolytes dont la perturbation réapparut lorsque la tumeur récidiva. Cette perturbation de l'équilibre des électolytes n'est pas exactement celle qu'on pourrait attendre de ce qui se passe chez les addisonniens et la rareté du syndrome humoral s'explique par la survenue de mécanismes de compensation et par l'action des substances E et F qui provoquent, elles, une augmentation de l'excrétion du Cl et du Na (THORN, INGLE et SHEPPARD).

4) *Symptômes dûs à l'hyperproduction des hormones agissant sur le métabolisme du sucre et des protides*

Le diabète est rarement un signe net, le plus souvent il n'existe qu'une glycosurie légère et la perturbation du métabolisme des hydrates de carbone ne se manifeste que par une courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique, alors que la glycémie à jeun est normale.

ALBRIGHT a montré qu'une hyperproduction des stéroïdes « E like », pouvait produire l'atrophie musculaire,

l'amincissement de la peau et l'asthénie qui n'est que la traduction de l'atrophie et de la mauvaise nutrition du muscle. Il en est de même de l'ostéoporose produite par désintégration de la matrice protéïnique de l'os et des ecchymoses résultant d'un amincissement des parois vasculaires. Quant aux vergetures, elles résulteraient de la désintégration des protéines cutanées et de la perte de résistance de la peau qui en résulte. BÉNARD et RAMBERT ont pu assister, chez l'un de leurs malades à la production de certaines de ces vergetures et la description qu'ils en donnent vient confirmer ce mécanisme « annoncées par une strie cutanée d'aspect purpurique, déprimée en rigole, elles s'élargissaient rapidement en quelques jours, suggérant une rupture des fibres élastiques de la peau ». Ne peut-on pas avancer cette hypothèse que l'excès de production des substances appartenant au groupe des 11 oxystéroïdes provoque une activation de cette diastase décrite par CHAIN sous le nom de hyaluronidase. Ce principe qui fluidifie l'acide hyaluronique, ciment qui réunit entre elles les cellules conjonctives pourrait bien être la cause directe de la désintégration des fibres collagènes aboutissant à l'apparition des vergetures.

La mesure très précise du métabolisme azoté dans un cas de syndrome de Cushing a montré à KEPLER et SPRAGUE une balance azotée négative, et l'étude d'autres malades a montré la constance de cette perte généralisée des protéïnes tissulaires.

5) *Hyperproduction d'androgènes*

L'hirsutisme, le virilisme, l'aménorrhée et l'acné peuvent être attribués, sans discussion, à l'hyperandrogénie. KEPLER attribue aussi à ce trouble métabolique un rôle de premier plan dans la production de l'erythrose faciale, basant cette affirmation sur le fait que la pâleur cireuse des malades présentant une hypoandrogénie primitive ou secondaire, est remplacée par une teinte rouge du visa-

ge et du cou lorsqu'est mis en œuvre le traitement par la testostérone, cette érythrose s'accompagnant d'une augmentation du nombre des globules rouges. Ainsi plusieurs facteurs peuvent expliquer la survenue du teint caractéristique des malades que nous étudions : amincissement de la peau, érythrémie et « la rougeur inexpliquée comparable à celle qui a été notée après la thérapeutique par la testostérone ».

Les symptômes que nous venons d'attribuer à une hyperproduction des androgènes sont bien compréhensibles si l'on se rappelle qu'à côté des hormones mâles normales, il y a aussi apparition de substances qu'on ne retrouve pas chez le sujet sain et qui déterminent la survenue d'une masculinité incomplète ou restreinte, par exemple à l'hirsutisme, ou encore la persistance de menstruations normales malgré le virilisme, ou enfin la disparition de l'hypersthénie et même son remplacement par l'asthénie dûe à la prédominance de l'action des 11 oxystéroïdes.

6) *Hyperproduction de susbtances agissant sur les graisses*

La fréquence, et parfois l'importance de l'obésité sont restés pendant longtemps inexpliquées. Mais les récents travaux expérimentaux de KENDALL et HEILMANN, que nous avons cités, semblent apporter la preuve que certains parmi les 11 oxystéroïdes, sont les responsables de ce symptôme si important du syndrome de Cushing.

7) *Pathogénie du syndrome de Cushing*

Nous voyons qu'à la lumière des faits précédents, tous les symptômes constituant le syndrome décrit par Cushing peuvent être rapportés à une hyperproduction des diverses hormones de la cortico-surrénale, point de vue justifié encore par le fait que des malades présentant tous les symptômes de la maladie ont été guéris par l'ablation de

tumeurs corticales. Ces deux ordres de constatation nous amènent à considérer le syndrome de Cushing comme le résultat d'un hyperfonctionnement du cortex surrénal ; ce dernier pouvant être soit primitif, soit secondaire à une excitation venant du lobe antérieur de l'hypophyse ou même, ainsi que le laissent prévoir les expériences de HUME, de la région infundibulo-tubérienne. Ainsi on comprend que ce syndrome puisse relever, soit d'une atteinte directe (hyperplasie ou tumeur) de la cortico-surrénale, soit d'une exaltation de la fonction surrénalotrope de l'hypophyse ou du complexe diencéphalo-hypophysaire. Certes, le mécanisme d'action de l'hypophyse sur la surrénale est encore assez mal connu, cependant une chose n'en est pas moins certaine, c'est que l'A.C.T.H. provoque une exaltation de toutes les fonctions du cortex surrénal, que cette stimuline doive, pour exercer son action sur la sécrétion de l'hormone minérale et des androgènes, être associée à une seconde substance (facteur X de SELYE et L.H.) ou qu'elle suffise à elle seule à augmenter la sécrétion des différentes hormones corticales (SAYERS, FORSHAM), c'est elle qui joue le rôle primordial. Le fait que nous n'ayons pas retrouvé dans la littérature une seule observation dans laquelle un syndrome androgénique pur soit associé à une atteinte hypophysaire, nous semble constituer un argument supplémentaire en faveur de l'existence d'une seule hormone hypophysaire cortico-stimulante. En ce qui concerne le lieu de production de cette hormone, la présence d'un adénome basophile ou d'une hyperbasophilie nous semble constituer un argument sérieux en faveur du rôle de ce groupe de cellules.

Voici une observation de MM. Jacques DECOURT, A. RUBENS-DUVAL, J. GUILLEMIN et P. BERTHAUX qui nous semble particulièrement intéressante :

M^lle^ Ram..., 22 ans, d'origine georgienne, était bien portante et régulièrement réglée depuis l'âge de 12 ans, jusqu'en 1947. Au cours du mois de mai de cette année, elle voit apparaître des lésions d'acné, un engraissement insolite et une aménorrhée. « L'augmentation de poids n'est pas consi-

dérable : elle ne dépassera pas 6 kilos en trois mois ; mais la malade et son entourage remarquent la transformation du faciès... Plutôt maigre et anguleux antérieurement, le visage s'est arrondi en pleine lune en même temps qu'il devenait très rouge et se couvrait d'un fin duvet. » En juin apparaissent une polydipsie et une polyurie transitoires accompagnées de palpitations, bouffées de chaleur et sueurs abondantes.

La malade examinée le 30 août 1948 présente :

— engraissement de 6 kg. 300 en trois mois, portant surtout sur la face « qui s'arrondit en pleine lune avec de grosses joues, un double menton, un épaississement des lèvres », et sur l'abdomen, les hanches. L'adiposité est ferme, non douloureuse. Taille 1 m. 52, poids 54 kg. 500 ;

— aménorrhée depuis trois mois,

— erythose très marquée du visage ;

— vergetures pourpres, d'apparition récente, à la face antérieure et à la face interne des cuisses, à la partie supérieure des fesses ;

— acné boutonneuse très intense ;

— hypertrichose importante surtout faciale. « De longs poils follets couvrent les joues, en véritables favoris, s'étendant en collier sous le menton. Moustaches assez développées. Duvet important sur les régions scapulaires, destoïdiennes, les bras et les avant-bras, entre les seins, le long de la ligne ombilico-pubienne.

Il n'existe à ce moment ni hypertension artérielle, ni glycosurie, ni albuminerie. Métabolisme basal : — 8 %.

Examen oculaire et radiographique du crâne : normaux.

Examen hématologique : G. R. : 4.680.000 ; leucocytes : 9.550 ; polynucléaires neutrophiles : 74 ; myelocytes neutrophiles : 2 ; métamyelocytes : 3 ; lymphocytes : 18 ; monocytes ; 1 ; plasmocytes : 1 ; épreuve d'hyperglycémie provoquée : 1 gr. 07 ; 1 gr. 73 ; 1 gr. 47 ; 0 gr. 81 ; 1 gr. 12.

Urographie intraveineuse : normale, surrénales non visibles.

Dosage des stéroïdes urinaires :

Phénolstéroïdes : 580 γ

17-Cétostéroïdes : 42 mgr. 7, puis 23 mgr. 1.

La malade est traitée par radiothérapie sur la région hypophysaire sans aucune amélioration.

Le 20 décembre 1948 : le poids est passé à 60 kg. 600, l'empâtement de la face s'est notablement accru ; les vergetures se sont considérablement développées, envahissant les flancs, le dos, se confondant par places en véritables nappes d'un rouge cyanique.

Par contre les muscles sont nettement atrophiés.

Le tronc s'est tassé avec cyphose dorsale et diminution de la taille (de 1 m. 52 à 1 m. 48), la malade se plaint de vives douleurs dorso-lombaires et les radiographies montrent une ostéoporose importante avec tassement des corps vertébraux.

La tension artérielle atteint 17-11 et la malade présente une dyspnée notable.

La glycémie à jeun est à 1 g. 50 et atteint 2 g. 21 une heure après l'ingestion de 50 grammes de glucose.

Calcémie : 117 mgr. pour 1.000 ; phosphore minéral, 29 mgr. ; activité phosphatosique : 19 unités Bodansky ;

chlore plasmatique : 3,44-3,47 ;

chlore globulaire : 1,67-1,52 ;

rapport erythro-plasmatique : 0,47-0,43 ;

sodium plasmatique : 3,46.

Le 30 décembre 1948, on pratique une surrénalectomie gauche, suivie de radiothérapie hypophysaire qui amène une certaine amélioration ; diminution des douleurs vertébrales, de la T. A. (15-10), de la torpeur.

La malade revient en novembre 1949 « dans un état misérable » : le tassement du tronc s'est accentué, l'atrophie des muscles des cuisses et des jambes est considérable, les bases sont encombrées de râles, la pression artérielle est à 15-10. On note l'apparition d'une mélanodermie généralisée.

La malade succombe à une crise d'asphyxie le 2 décembre 1949.

L'autopsie ne révèle aucune altération macroscopique notable en dehors d'un foie d'aspect cardiaque et d'une congestion des bases pulmonaires. La surrénale droite, le cerveau et l'hypophyse sont d'aspect normaux.

Examen histologique — Hypophyse : pas de formation tumorale. Cellules principales et éosinophiles de structure normale ; par contre les cellules basophiles, dont la proportion ne paraît pas sensiblement exagérée, sont rarement normales : elles sont habituellement atteintes de lésions d'hyalinisation de leur cytoplasme avec hypertrophie des vacuoles et altérations nucléaires (lésions de Crooke).

— Surrénales : surrénale gauche (pièce opératoire, poids 9 gr.), dans l'ensemble la glande est légèrement hypertrophiée, cette hypertrophie ne portant guère que sur la corticale. Glomérulée constituée de cellules comparables à des spongiocytes ; fasciculée formée par de grandes cellules assez fortement chromophiles dont le cytoplasme est granuleux et qui ne prennent que rarement le type spongiocytaire. Certaines de ces cellules contiennent en quantité variable des granulations fus-

chinophiles. La réticulée est de structure normale de même que la médullo-surrénale.

— Surrénale droite, poids 8 gr., aspect sensiblement identique à celui de la surrénale gauche.

— Muscle : œdème interfasciculaire important, mais on ne constate aucune altération de la structure des fibres musculaires dont la striation reste parfaitement conservée.

— Cerveau : pas de lésion nette des noyaux hypothalamiques.

Cette observation, par le contraste entre la sévérité du tableau clinique et la discrétion des lésions des glandes endocrines nous semble expliquer la difficulté souvent rencontrée dans l'interprétation pathogénique du syndrome de Cushing et montrer que même dans des cas semblables, l'hyperfonctionnement cortico-surrénal ne saurait être mis en doute : l'élévation du taux des 17 cétostéroïdes, celle du taux des 11 oxystéroïdes qui eussent sans doute été trouvés en excès comme dans la plupart des observations où ce dosage a été pratiqué, l'hypertrophie des surrénales jointe aux signes cytologiques d'hyperactivité corticale, nous semblent en être les témoins indiscutables.

Restent les faits dans lesquels la seule lésion retrouvée est soit un adénome chromophobe ou eosinophile, soit même une tumeur de la poche de Ratchke (cas III de la thèse de Bellotte) ; il nous semble intéressant de rapporter à ce sujet une observation personnelle qui, bien qu'elle soit très incomplète, ne manque pas de poser un important problème :

Mme Geo..., mère de deux enfants, ne présente aucun antécédent pathologique jusqu'en 1945, moment où surviennent des céphalées généralisées à peu près continues, avec exacerbations par crises et nausées sans vomissement. L'année suivante, elle accuse des douleurs lombaires intenses et l'examen radiologique montre l'existence d'une « décalcification » importante de la colonne vertébrale. Mme Geo... se fatigue vite, devient incapable de faire un travail continu, et doit abandonner son métier de femme de ménage dans une école publique. En juin 1947, son abdomen augmente de volume, ses règles disparaissent, les céphalées s'intensifient et s'accompa-

gnent de quelques vomissements, son médecin consulté diagnostique une grossesse ; sa tension artérielle est normale. Durant les mois suivants le poids augmente encore, la face devient rouge et prend un aspect en pleine lune ; un duvet assez dru apparaît au niveau de la lèvre supérieure et des joues, l'asthénie s'accentue.

Le malade est hospitalisée en août 1948 dans le service de M. le Professeur Tapie où nous l'examinons ; elle est alors âgée de 40 ans et d'emblée le diagnostic de syndrome de Cushing est évoqué en présence de cette malade au faciès arrondi et rubicond, avec une moustache et une barbe assez fournies. Elle pèse 80 kilos pour une taille de 1 m. 60 ; l'adiposité étant limitée à l'abdomen, au tronc et à la face et contrastant avec la gracilité des membres supérieurs et inférieurs. Des angles du pubis, de larges vergetures pourpres rayonnent vers les flancs, les fosses iliaques et la partie supérieure des cuisses. Elle présente une légère cyphose, ses membres inférieurs sont œdématiés. L'asthénie extrême confine la malade au lit ; les céphalées ont persisté et s'accompagnent parfois de vomissements, les douleurs lombaires ont augmenté, l'aménorrhée est totale.

Sa tension artérielle, assez instable, oscille entre 21-12 et 19-10 1/2, le cœur est normal, tant à l'examen clinique qu'à l'électrocardiogramme.

La glycémie à jeun est à 1 gr. 15 avec courbe d'hyperglycémie provoquée de type diabétique et glycosurie.

Dans le sang existe une polyglobulie (6.000.000 de globules rouges) avec lymphopénie et éosinopénie.

L'examen du fond d'œil montre un important œdème papillaire bilatéral avec quelques hémorragies, le champ visuel est strictement normal, l'acuité visuelle de 10/10e des deux côtés.

Les radiographies de la colonne vertébrale et du bassin indiquent une ostéoporose diffuse : les corps vertébraux, dont la densité est très diminuée, sont bordés par une ligne plus nette et au niveau de D 8 existe un véritable tassement vertébral qui explique la cyphose ; le bassin apparaît décalcifié de façon homogène. La radio du crâne montre une ostéoporose si importante qu'on a l'impression sur un premier cliché que la selle turcique est très élargie, mais les clichés suivants permettent d'apercevoir des apophyses clinoïdes postérieures très grêles mais en position normale, et de suivre les contours de la selle dont le volume et la forme sont strictement normaux.

Malheureusement les dosages hormonaux (17 C. S. et 11 oxys-

téroïdes, ne peuvent être pratiqués, mais devant ce tableau indiscutable de syndrome de Cushing avec hypertension crânienne, on décide, en l'absence de tout signe de tumeur de la région hypophysaire, de soumettre le malade à un traitement radiothérapique après décompression préalable. Le volet de décompression est pratiqué le 30 octobre 1948 par M. le Professeur Lazorthes, dont voici le protocole opératoire : « A travers une brèche de la dure-mère on découvre une accumulation de liquide céphalo-rachidien importante. Le cerveau est nettement décollé de la dure-mère et on peut se demander si l'hypertension intra-crânienne de la malade n'est pas en rapport avec cette accumulation de liquide plutôt qu'avec un œdème cérébral supposé mais qui n'apparaît pas à l'exploration. »

Les suites opératoires sont simples et l'amélioration durant le traitement radiothérapique nette et rapide : céphalées et vomissements disparaissent, l'asthénie diminue, la T. A. s'abaisse sans cependant revenir à la normale (17-10), le poids redescend à 75 kilos, la stase papillaire régresse et la malade sort du service satisfaite des résultats obtenus.

Nous avons eu des nouvelles un an plus tard, elle avait repris son travail, mais restait obèse et asthénique, son faciès n'avait pas changé, par contre sa T. A. restait à 17-10 et ses céphalées avaient disparu. Depuis lors, nous n'avons plus eu sur elle aucun renseignement.

Ce cas, malgré que son étude soit bien incomplète, nous a paru digne d'être retenu : il s'agit d'un syndrome de Cushing apparu au cours de l'évolution d'un syndrome d'hypertension crânienne, de cause indéterminée (dû vraisemblablement à une méningite séreuse), sans aucun signe clinique ni radiologique de tumeur de la région hypophysaire (l'hypothèse d'une hypertension intra-crânienne secondaire à l'hypertension artérielle ne nous semble pas pouvoir être retenue, car cette dernière n'est survenue que secondairement, alors qu'existaient depuis plusieurs années déjà les signes cliniques d'hydrocéphalie et dont l'évolution a été améliorée par une décompression cérébrale associée à la radiothérapie. Cette observation ne permet-elle pas de penser qu'un syndrome de Cushing peut être la conséquence d'une altération de certaines formations cérébrales par l'hypertension crânienne et, en

se rapportant aux cas précédemment évoqués, dans lesquels l'affection est associée à une volumineuse tumeur chromophobe ou éosinophile de l'hypophyse, ne peut-on envisager que la compression de la région du plancher du III^me^ ventricule puisse, lorsqu'elle porte sur certains noyaux particuliers, déterminer l'apparition d'un syndrome de Cushing,, tout comme elle détermine la survenue d'un syndrome de Babinski-Froelich, lorsque d'autres formations de la même région sont atteintes. Ce n'est certes qu'une hypothèse, mais elle nous semble assez séduisante pour être retenue, et les constatations faites récemment par HUME ne la rendent pas, à priori, inacceptable.

Quant à la transformation hyaline des cellules basophiles de l'hypophyse décrite par CROOKE, il semble bien que le rôle de facteur déterminant du syndrome de Cushing qui lui a été d'abord attribué à cause de sa quasi constance soit loin d'être démontré : le fait que chez une de leurs malades KEPLER et SPRAGUE ont trouvé une volumineuse tumeur maligne de la surrénale droite associée à une atrophie de la surrénale gauche rend difficilement acceptable qu'un agent formé dans l'hypophyse puisse stimuler une surrénale jusqu'à aboutir à la formation d'une néoplasie et simultanément entraîner l'atrophie de la glande opposée. D'autre part dans tous les cas étudiés d'adénome basophile la dégénérescence hyaline n'a été rencontrée qu'au niveau des cellules basophiles situées en dehors de l'adénome. Il semble bien, par conséquent, que la lésion de CROOKE constitue seulement le témoin de l'hyperactivité primitive ou secondaire du cortex surrénal, et l'aspect cytologique du phénomène permet de penser qu'il s'agit d'une altération dégénérative des éléments basophiles dûe à une hyperproduction des hormones cortico-surrénales. Sans doute la reproduction d'une dégénérescence hyaline par les cortines extractives permettra seule de trancher avec certitude le débat, car le fait signalé par KEPLER de la persistance des lésions de CROOKE chez une malade guérie de son syndrome de Cushing par ablation d'un carcinome surrénal et décédée d'une maladie intercurrente

ne s'oppose en rien à cette interprétation : d'une part le délai (60 jours) séparant l'intervention de la mort peut ne pas avoir été suffisant pour permettre la régression des lésions, d'autre part cette dégénérescence peut être irréversible.

Au terme de cet exposé, il nous semble donc possible d'avancer que le syndrome de Cushing traduit un hyperfonctionnement du cortex surrénal, soit primitif, soit secondaire à une excitation venant de l'hypophyse où même de l'hypothalamus, dont la dégénérescence hyaline des cellules basophiles constitue le témoin, mais nullement la cause.

D. - L'hyperandrogénie de la femme Expression d'un hypercorticisme dissocié

Nous venons de voir qu'il est possible de concevoir les faits que nous avons décrits comme étant l'expression d'une exaltation pathologique de la fonction androgène pure ou associée à d'autres symptômes morbides, comme la traduction d'un hypercorticisme. En somme, cette étude physiopathologique nous permet d'établir l'unité d'une série de manifestations pathologiques jusque-là assez mal classées et dont la parenté semblait assez lointaine : pseudo-hermaphrodisme féminin, et prématuration sexuelle, constituent l'expression d'une hyper-activité de la fonction androgène survenant soit avant le 5^{me} mois de la vie intra-utérine, soit aux environs de la naissance, le syndrome androgénique pur de la femme (syndrome génito-surrénal des auteurs anglo-saxons) n'était que la traduction de la même perturbation survenue plus tardivement. Quant au syndrome décrit par CUSHING, il constitue la manifestation d'une exaltation globale de la fonction cortico-surrénale. L'interminable discussion ouverte sur la différence existant entre

syndrome génito-surrénal de APERT et GALLAIS et syndrome de CUSHING, nous semble sans objet : GALLAIS a décrit dans sa thèse un ensemble d'états pathologiques traduisant l'existence d'une tumeur cortico-surrénale et comprenant d'une part le pseudo-hermaphrodisme, d'autre part ce qu'il nomme virilisme surrénal et qui englobe la prématuration sexuelle, le syndrome androgénique pur et le syndrome que CUSHING devait décrire 20 ans plus tard et qui correspond, nous l'avons dit, à un hypercorticisme global. S'il s'est avéré plus tard que le basophilisme hypophysaire n'en était pas la cause unique, ce syndrome n'en conserve pas moins son unité, le terme de *maladie* de Cushing devant être réservé au cas où ce syndrome s'accompagne d'un adénome basophile de l'hypophyse.

Quant à la distinction faite par ALBRIGHT entre syndrome de Gallais, expression d'une hyperandrogénie pure et syndrome de Cushing, traduction d'une hypersécrétion isolée de l'hormone glucido-protidique, elle nous semble fort sujette à caution : nous avons vu quels étaient les troubles décrits par le premier auteur sous le nom de syndrome génito-surrénal et nous avons montré la nature toujours polyhormonale du syndrome de Cushing.

Notre conception uniciste de l'ensemble des manifestations pathologiques que nous résumons dans le tableau ci-joint ne nous semble pas avoir qu'un intérêt spéculatif, elle permet de comprendre que les tableaux cliniques que nous avons envisagés ne sont que des formes entre lesquelles existent toutes les transitions : entre l'hypertrichose pure et le syndrome de Cushing, se placent une infinité de malades dont la symptomatologie est fonction de la nature, de l'importance et de la déviation plus ou moins grande de l'hyperactivité cortico-surrénale ; beaucoup de ces cas débordent le cadre rigide des syndromes classiques, alors qu'ils trouvent tout naturellement leur place entre ces deux expressions extrêmes de l'hypercorticisme. Elle présente un progrès diagnostique et thérapeutique certain, si l'on veut bien admettre avec nous (et comme nous l'a appris la lecture de plus de 500 observations), qu'un syndro-

Hormones minérales : Désoxycorticostérone et substances à action identique	Hypertension Oedèmes Hypochlorémie Hypernatrémie Hyperchlorémie (?) augmentation du CO plasmatique (?)	Syndrome de Cushing
Hormones glucido-protidiques (« S » hormone d'ALBRIGHT) 11 déhydro-17 hydroxycorticostérone (substance E. de KENDALL) 11 déhydrocorticostérone (substance A) corticostérone (substance B) 17-hydroxycorticostérone (substance F) et substances à action identique	Diabète asthénie atrophie musculaire peau fine et vergetures ostéoporose fragilité capillaire et ecchymoses lymphopénie	
Hormones agissant sur le métabolisme et la répartition des graisses ? — substances A et B de KENDALL	Obésité (?)	
Androgènes (« N » hormone d'ALBRIGHT) androsténadione 11-hydroxy-iso-androstérone adrénostérone 17-hydroxyprogestérone et substances à action analogue	Aménorrhée acné polycythémie hyperthrichose à topographie masculine voix grave hypertrophie du clitoris hypersthénie, musculaire, psychique. précocité sexuelle : enfant : id. pseudo-hermaphrodisme : nouveau-né : id.	Syndrome androgénique pur

Physiopathologie des syndromes classiques d'hyperandrogénie chez la femme, en réalité toutes les combinaisons des divers symptômes sont possibles.

me androgénique pur ne peut être réalisé que par un hyperfonctionnement direct du cortex surrénal (ou de tissus à signification semblable), tandis que l'hyperactivité corticotrope hypophysaire ou diencéphalique produit toujours un syndrome d'hypercorticisme polyhormonal. Ainsi en présence d'un hirsutisme comme d'un pseudo-hermaphrodisme ou d'un syndrome androgénique pur de la femme, c'est l'hyperplasie ou la tumeur cortico-surrénale, voire l'arrhénoblastome qu'il faudra rechercher et c'est en agissant sur eux par radiothérapie ou par ablation chirurgicale, qu'on pourra espérer une guérison. En présence d'une prématuration sexuelle (qui s'accompagne fréquemment, nous l'avons vu, d'autres signes d'atteinte cortico-surrénale) et d'un syndrome de Cushing plus ou moins complet on devra envisager comme cause non seulement les lésions surrénales, mais aussi la possibilité d'atteinte hypophysaire ou de la région diencéphalique. Nous ne décrirons pas à nouveau ici les arguments permettant d'orienter le diagnostic étiologique, et soulignerons seulement que c'est uniquement en s'attaquant à la lésion causale qu'on peut espérer obtenir un bon résultat, sans dissimuler ni la difficulté du diagnostic que parfois, seule, l'autopsie permet de poser avec certitude (car l'adénome basophile est en règle générale microscopique et par conséquent impossible à déceler par les méthodes actuellement connues), ni les résultats trop souvent décevants de toutes les tentatives thérapeutiques.

E. - Le problème de l'hypérandrogénie psychique et de l'homosexualité

Dans les pages précédentes, nous n'avons envisagé que les manifestations indiscutables d'hyperandrogénie, il y aurait encore beaucoup à dire sur les formes frustes, en

particulier sur les manifestations purement gynécologiques de ce trouble (dysménorrhée ou aménorrhée relevant d'une hypersécrétion des substances androgènes qu'objective une élévation du taux d'élimination des 17 cétostéroïdes) et sur les rapports de l'hyperandrogénie et de certaines obésités de la femme. Mais nous ne disposons pas d'éléments suffisants pour aborder avec fruit ce chapitre, aussi nous bornerons-nous à poser rapidement le problème des hyperandrogénies à manifestations purement psychiques d'une part, de l'homosexualité de la femme d'autre part.

1) *Manifestations purement psychiques affectives et sociales de l'hyperandrogénie*

Il s'agit de femmes dont les organes sexuels, l'instinct génésique, sont absolument conformes à ceux de leur sexe, mais qui présentent des caractères psychologiques affectifs ou sociaux considérés comme propres à l'homme. Le plus caractéristique de ces signes d'intersexualité féminine est la disparition de l'instinct maternel, puis viennent : l'indifférence sexuelle ou à l'inverse, l'hypersexualité avec orgasme précoce, la recherche des activités sociales propres à l'homme, la domination du conjoint. En somme, il s'agit de femmes normales à l'exception du fait qu'il existe chez elles une activité d'aspiration viriloïde.

On a fait remarquer que toutes les femmes qui ont laissé un nom célèbre dans les sciences, ou les lettres étaient peu ou prou virilisées : Marguerite de Valois que Marot qualifiait de « corps féminin, cœur d'homme, tête d'ange », Corinne... et bien d'autres, et l'aphorisme des Goncourt n'affirme-t-il pas qu' « il n'y a pas de femmes de génie. Les femmes de génie sont des hommes ».

Mais nous n'avons pas eu l'occasion de doser les stéroïdes androgènes d'aucune de nos illustres contemporaines, aussi les quelques documents que nous pouvons apporter dans le débat sont-ils des plus modestes.

1° Mme M..., âgée de 36 ans, mère d'un fils de 13 ans, a pris depuis le départ de son mari en Extrême-Orient, la direction d'un très important domaine rural de polyculture en Lauragais. Elle s'acquitte de sa tâche avec un visible intérêt et avec beaucoup d'autorité. Rien de ce qui regarde la terre ne lui est étranger, ni indifférent : tracteurs, moissonneuses-batteuses, engrais, sélection des semences, salaires agricoles, prix de revient... tels sont ses sujets favoris de conversation. Une compétence éclairée en pareille matière lui a valu d'être désignée comme présidente d'une coopérative intercommunale.

Elle conduit quelquefois elle-même ses tracteurs. Au milieu de ses besognes quotidiennes, elle s'octroie, dit-elle, un seul plaisir, dont elle nous prie de ne pas la frustrer au nom d'exigences médicales : fumer !... Elle nous avoue confidentiellement, avec un éclair de gourmandise dans le regard, outre d'innombrables cigarettes, deux ou trois cigares chaque jour. A vrai dire, « si elle osait », elle irait jusqu'à la pipe. Tout nous fait deviner, à travers quelques réticences, qu'elle « ose » souvent.

Au demeurant, le comportement paraît normal. Soulignons que l'aspect morphologique reste d'une parfaite et même d'une agréable féminité. Elle se vêt avec quelque sévérité, mais qui n'exclut pas l'élégance.

La consultation est motivée par un début d'embonpoint et divers troubles neurosympathiques : erythrose post-prandiale entre autres. La menstruation est normale, avec une ébauche de syndrome prémenstruel : hydrolipopexie, migraines...

Phénolstéroïdes : 450 γ

17 Cétostéroïdes : 13,4 mgr.

2° Mme A... est une institutrice ariégeoise de 30 ans.

Elle pénètre dans mon cabinet à larges enjambées, en roulant les épaules, les mains enfoncées dans les poches de son manteau de cuir, la chevelure courte en bataille, le verbe haut.

Elle s'excuse de son retard, sur l'heure prévue pour la consultation... Une simple panne de motocyclette, vite réparée : « La mécanique, ça me connaît ! »

Nous apprenons en effet qu'il n'est pas pour elle de plus vif plaisir que de démonter et de remonter sa machine, les doigts maculés de cambouis. Elle adore la vitesse. Quand elle était encore jeune fille, sa joie était, les dimanches d'été, d'aller courir les fêtes de villages, une compagne en croupe

sur sa motocyclette, à folle allure, pétaradante, semant l'émoi dans les basses-cours.

Elle appartient à un couple gémellaire, le jumeau étant un garçon. Serait-ce un cas de « free-martin» ?

Mariée à vingt-trois ans, sa vie conjugale a été une succession d'épisodes malheureux : un enfant mort à la naissance, un môle hydatiforme, un enfant vivant, un abortus, un enfant mort expulsé à six mois (sérologie plusieurs fois négative). A 27 ans, ovariectomie droite pour annexite.

Après l'ovariectomie ont commencé de se développer adipose et hypertrichose. La gravidité atténue momentanément l'un et l'autre phénomènes, qui reprennent, accentués, après la délivrance.

Obésité légère, à topographie haute, scapulothoracique, androide. 67 kilos pour une taille de 1 m. 61.

Pilosité abondante, massétérine, labiale, mentonnière, médiothoracique, antibrachiale.

Erythrose légère.

Pas de vergetures.

Tension artérielle : maximum, 11,5, minimum, 7 (Pachon).

Ni glycosurie, ni albuminerie.

Phénolstéroïdes : 225 γ (normal 300 γ)

Pregnandiol : 2 mgr. (normal 3 mgr.).

17 Cétostéroïdes : 16 mgr.

3° M^{me} Dar..., 32 ans, est une solide paysanne dont l'aspect physique n'a rien de celui de la virago : elle est certes robuste et assez fortement colorée mais son corps n'est pas dépourvu d'une certaine grâce qu'on ne retrouve pas toujours chez ses compagnes habituées aux durs travaux de la terre. Pourtant, depuis son enfance, elle a manifesté plus d'intérêt pour les jeux et les travaux des garçons que pour ceux des filles : elle préférait jouer aux billes et dénicher les pies avec les garnements du pays, aux jeux calmes de ses camarades féminines. Elle s'est mariée à 19 ans, son conjoint n'a nulle raison de se plaindre d'elle en ce qui concerne son activité et ses appétits sexuels. Mais c'est elle qui dirige la ferme, elle préfère les travaux des champs à ceux de la maison, et laisse à son mari, subjugué par son autorité, le soin de faire son ménage et de s'occuper de ses deux enfants pendant qu'elle laboure, herse ou sème ses terres. C'est elle qui traite (et fort convenablement ma foi) toutes affaires concernant l'exploitation de la ferme.

Par ailleurs, elle est tout à fait normale, bien réglée ; sa

pilosité n'est pas augmentée et a une topographie strictement féminine ; elle pèse 62 kilos pour une taille de 1 m. 65. Sa tension artérielle est à 13-8.

L'étude de ses 17 cétostéroïdes nous a montré qu'elle éliminait 16 mgr. de substances androgènes par 24 heures.

Mais à côté de cela, combien de mauvaises mères et de mégères dont le taux d'excrétion des androgènes ne dépasse pas celui de douces et obéissantes épouses. Comment concilier tous ces faits en apparence si discordants ? La réponse à cette question ne sera sans doute pas possible avant la découverte de nouvelles méthodes d'investigation plus fines et plus électives que celles dont nous disposons actullement, qui permettront de déceler les plus minimes variations et déviations hormonales, d'expliquer les réactions dissemblables des divers organismes à des influences dont beaucoup nous échappent encore.

2) *L'homosexualité*

L'idée d'inclure l'homosexualité parmi les états intersexuels indique un énorme progrès dans la compréhension de cette anomalie de l'instinct. Progrès non seulement scientifique, mais aussi social et moral. Durant toute l'histoire de l'Humanité, l'homosexualité a été considérée comme un crime et punie des châtiments les plus atroces : « qui dormierit cum masculo coitu femineo, uterque operatur est nefas, morte moriantur ; sit sanguis eorum super os » (Génétique, XX, 13). Et faut-il souligner l'action à contre-sens des procès contre les invertis : la condamnation d'Oscar Wilde n'est-elle pas responsable pour une bonne part de la vogue actuelle de l'homosexualité ?

Selon Maranon, deux tiers des hommes homosexuels présentent des signes physiques d'intersexualité. En ce qui concerne les femmes homosexuelles, cette proportion est plus réduite ; cependant, dans 50 % des cas on note une vigueur masculins du squelette, une disposition viriloïde

des poils, une voix grave, des gestes et attitudes masculins et des signes d'hyperandrogénie indiscutables. Mais toutes les femmes présentant des caractères de léger virilisme sont bien loin d'être des homosexuelles ; comment peut-on concilier ces faits ? A l'intersexualité anatomique primitive, correspond un état de bisexualité. Ce n'est qu'assez tardivement que se fait la différenciation progressive de l'état sexuel, cette étape de détermination du sexe comme objet de la libido est un phénomène instinctif, de nature essentiellement hormonale, lié à la différenciation évolutive de la glande génitale et, dans l'immense majorité des cas, lié à la période de la puberté, dont le caractère essentiel est pour chaque individu la répulsion radicale pour son propre sexe comme objet de sa libido, répulsion d'autant plus intense que les conventions sociales, les idées religieuses tendent à l'accenture davantage. Qu'au contraire une différenciation anatomique et fonctionnelle insuffisante de la glande sexuelle survienne et va apparaître un état de labilité sur lequel vont avoir prise un ensemble d'influences extérieures psychologiques susceptibles d'orienter la sexualité d'une manière contraire à la normale : milieu et éducation, première expérience sexuelle décevante, « chagrin d'amour », snobisme, alcoolisme ou cocaïnomanie, il n'en faudra pas davantage pour que, surtout à la période indécise et trouble de la puberté et de l'adolescence, un être dont la sexualité restait encore oscillante, soit orientée dans une direction qui n'était pas celle qui convenait. Ainsi apparaît l'homosexualité des adolescentes essentiellement passive, souvent purement platonique mais susceptible aussi de passer à la « pratique érotique ». Qu'à l'indécision de sa sexualité vienne s'adjoindre une tendance viriloïde et apparaîtra la deuxième forme de l'homosexualité féminine dans laquelle la libido prend pour objectif une autre femme avec un sentiment de possession active, proprement viril ; ici la morphologie est parfois celle de la virago mais souvent les signes de virilisme sont très discrets et n'apparaissent que parce qu'ils sont accentués par divers artifices.

Ainsi l'homosexualité chez la femme nous apparaît comme une conséquence de l'intersexualité primitive qui persiste sans qu'apparaisse une prise de position sexuelle nette, ou parce qu'existe un excès d'hormones du sexe opposé ; mais dans sa génèse les influences extérieures jouent un rôle prépondérant. Il eût été intéressant de suivre les éliminations hormonales de telles malades mais, si nous avons pu étudier à ce point de vue quelques homosexuels (et cette étude n'a fait que confirmer le rôle primordial des facteurs psychiques, sans rien nous apporter de fondamental, étant donné l'imprécision des méthodes de dosage des œstrogènes), nous n'avons pas eu l'occasion de vérifier l'existence de cette hyperandrogénie que fait soupçonner l'aspect de certaines inverties.

Sans méconnaître l'influence prédominante de l'éducation, du milieu, de la contagion dans la génèse des formes purement psychique de l'hyperandrogénie et de l'homosexualité de la femme, nous croyons pouvoir affirmer qu'un facteur endocrinien intervient dans un nombre assez important de cas et qu'à côté des simples dépravées perverties par la mode, le snobisme, les influences occasionnelles, les mauvaises fréquentations et l'attrait des jouissances non communes, il en est d'autre, semble-t-il, dont les penchants aberrants expriment une physiologie spéciale.

Conclusions

I. - Si le sexe de chaque individu semble déterminé dès la fécondation par la composition du matériel chromosomique équipant ovule ou spermatozoïde, il n'en persiste pas moins durant toute la vie une bipotentialité sexuelle, témoin du bigonadisme embryonnaire. Chez la femme en particulier, l'existence d'une fonction androgène peut être mise en évidence par la recherche des androgènes éliminés par le rein : l'étude de l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes neutres, forme d'élimination des facteurs déterminants de la masculinité, montre que l'organisme féminin en élimine une quantité équivalente aux deux tiers de la teneur des urines masculines. La production de ces substances est assurée par une zone particulière du cortex surrénal, la couche réticulée, dont l'activité sécrétoire est sous le contrôle étroit du lobe antérieur de l'hypophyse et vraisemblablement aussi des noyaux végétatifs diencéphaliques.

A l'état normal l'effet physiologique des hormones androgènes est inhibé chez la femme par l'action des hormones féminisantes qui assurent le développement des caractères sexuels du sexe dominant. Mais le fléchissement dans la sécrétion des principes hormonaux de la féminité survenant à la ménopause, libère l'activité androgénique latente et permet la survenue d'un ensemble de caractères considérés comme l'apanage du sexe masculin, qui sont la traduction sur le plan morphologique et psychique de cette hyperandrogénie physiologique de la ménopause.

II. - La rupture de l'équilibre hormonal que provoque chez la femme l'exagération pathologique de la sécrétion

des substances androgènes amène l'apparition de signes de virilisation dont la traductoin, variable selon la date d'apparition, l'intensité et la qualité de l'hyperandrogénie, permet de décrire plusieurs tableaux cliniques.

— le pseudo-hermaphrodisme féminin ou gynandroïde qui par la survenue précoce (avant le 5^{me} mois de la vie fœtale), de l'hyperfonctionnement androgénique du cortex surrénal explique la coexistence d'ovaires et d'organes génitaux externes masculins plus ou moins bien différenciés avec des caractères sexuels secondaires virils.

— la prématuration sexuelle, traduction d'une hyperandrogénie précédant ou suivant de peu la naissance, qui se manifeste par le développement précoe de caractères sexuels secondaires à prédominance masculine.

— le syndrome androgénique pur de la jeune fille ou de la femme, caractérisé par la survenue des caractères morphologiques et psychiques propres au sexe masculin, alors que les organes génitaux déjà développés gardent leur aspect féminin à l'exception du clitoris qui souvent s'hypertrophie.

— le syndrome de Cushing, dont les symptômes sont la traduction d'une hyperactivité globale de la cortico-surrénale, portant non seulement sur la fonction androgène mais aussi sur les diverses fonctions métaboliques de la glande.

— les formes partielles d'hyperandrogénie : depuis l'hirsutisme et l'hypertrichose jusqu'aux manifestations purement psychiques dans la génèse desquelles interviennent, associés à une perturbation hormonale ou même indépendamment d'elle, de multiples facteurs.

III. - En réalité nous estimons (et tel nous semble être l'intérêt essentiel de la synthèse que nous proposons) que cette série d'états distincts, isolés par les classiques ne correspondent qu'à divers stades d'un même trouble fondamental : l'exaltation pathologique de la fonction androgène assumée chez la femme par le cortex surrénal. Ainsi les

différents tableaux cliniques que nous avons tracés ne sont que des instantanés des divers degrés et des diverses modalités de l'hypercorticisme ; en réalité tous les intermédiaires peuvent se rencontrer entre l'hypertrichose pure et le syndrome de Cushing, et les formes de transition sont plus fréquentes que les aspects typiques.

Nous soulignons qu'à notre avis seule l'hyperactivité cortico-surrénale primitive (hyperplasie, adénome ou tumeur maligne de la glande) est susceptible de réaliser un hyperfonctionnement strictement limité à la fonction androgène. La stimulation globale de l'activité corticale génératrice d'un syndrome de Cushing typique ou incomplet, peut être aussi bien le fait d'un hypercorticisme primitif que d'une exagération des fonctions du cortex surrénal secondaire à une incitation venue du lobe antérieur de l'hypophyse (adénome basophile ou basophilisme hypophysaire : maladie de Cushing) ou des noyaux végétatifs diencéphaliques (tumeurs chromophobes ou éosinophiles de l'hypophyse, cranio-pharyngiomes, hydrocéphalie). Les dosages des 17 cétostéroïdes urinaires et des 11 oxystéroïdes, joints au pneumo-rein et à l'aortographie constituent des examens essentiels pour apprécier l'origine primitive ou secondaire de l'hyperfonctionnement cortico-surrénal et la nature de la lésion surrénale responsable des manifestations cliniques.

Le Président,
SENDRAIL.

Vu : *Le Doyen,*
Ch. LEFEBVRE.

Vu et permis d'imprimer :

Toulouse, le 21 Mars 1951

P. le Recteur,
Président du Conseil de l'Université,
Le Professeur de Faculté délégué,
BRUSTIER.

Imprimerie P. Julia, 2, rue Temponières. — Toulouse

Bibliographie

ACHARD (C.) et THIERS (J.) — Le virilisme pilaire (Le diabète des femmes à barbe). *Bull. Acad. Méd. Paris* 1921, t. 86, 51-66.

ALBRIGHT. — Le syndrome de Cushing (Cushing's Syndrome). *Harvey lecture*, 1942-43, 38, 123-86.

ALLEN (C.) — Le cortex surrénal et l'intersexualité. (*The adrenal cortex and intersexuality*), 1938, Londres.

ANDERSON (E.), PAGE (E. W.), LI (C. H.) et OGDENE. — Rétablissement de l'hypertension de rats hypophysectomisés par l'administration d'hormone adrenocorticotrope. (Restoration of renal hypertension in hypophysectomized Rats by the administration of Adrenocorticotropic Hormone). *Amer. J. Physiol.* 1944, 141-393-96.

APERT. — Sur l'hirsutisme. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1925, 3me série, 44, 131-136.

APERT. — Dystrophies en relation avec des lésions des capsules surrénales. Hirsutisme et projeria. *Bull. de la Soc. de Méd. de Paris*, 1910, 20 déc., 501.

BASTENIÉ (P.A.) — Pseudo-hermaphrodisme par hyperplasie de la cortico-surrénale. *Ann. Endocr.* 1929, 10, 6, 633-42.

BELLOTTE (André). — Le syndrome de Cushing et ses rapports avec le basophilisme hypophysaire. *Thèse de Paris*, 1937.

BELOT (Thérèse). — Etude pathogénique et thérapeutique du syndrome de virilisme de la femme pubère *Thèse de Paris*, 1937.

Bénard (H.), Rambert (P.), Horn (A.), Tissier (M.), Roisin (R.) — Tumeur maligne du cortex surrénal et syndrome de Cushing. *Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 66, n° 78, 306-323.

Bénard (H.), Rambert (P.), Mlle Tissier (M.) — Maladie de Cushing et lésions hypophysaires. *Sem. Hôp. Paris* 1947, 23, n° 20, 1326-1330.

Broster (L.R.) — Le syndrome surréno-génital (Adreno-génital syndrome). *Lancet*, 1934, 226, 830-34.

Broster (L.R.), Allen (C.), Vines (H.W.C.) — Le cortex surrénal et l'intersexualité (The adrenal cortex and Intersexuality), Londres, *Chapman et Hall*, 1938.

Broster (L.R.) et Vines (H.W.C.) — Le cortex surrénal (Adrenal cortex) 1933, *Lewis*, éd., Londres.

Cachera (R.), Rubens-Duval (A.) et Scherrer (J.) — Syndrome de Cushing avec basophilie hypophysaire. Transformation hyaline de Crooke et hyperplasie de la médullo-surrénale. *Sem. hôp. Paris*, 1945, 21, 48, 1450-62.

Callow (R.K.) — Le dosage chimique des stéroïdes neutres urinaires. (The cheminal estimation of urinary neutral ketosteroïds). *The Journ. of. Endocr.* 1948, V, n° 5, XVII-XV.

Callow (R.K.) et Crooke. — Diagnostic des tumeurs surrénales. Dosage des 17 cétostéroïdes urinaires. (Diagnosis of adrenal tumors. Estimation of. 17 ketostéroïds in urine). *The Lancet*, 1944, 267, 464-65.

Calvet (J.) — L'épiphyse (glande pinéale), 1931, J.B. Baillère et fils, éd., Paris.

Cecil (M.L.) — Hypertension, obésité, virilisme et pseudo-hermaphrodisme comme conséquence des tumeurs surrénales. (Hypertension, obesity, virilisme and pseudohermaphroditisme as caused by suprarenal tumora). *J. A. M. A.* 1933, 100, 463-66.

Cheymol (J.), Caridroit (F.), Henry (R.) — Sur les androgènes. *Dans VIIIme Congrès de chimie biologique*. Paris 1948, 1er vol., 173-224.

COSTE (F.), DELBARRE (F.), LAURENT (F.) et Mlle LACRONIQUE (F.) — Problèmes posés par l'emploi thérapeutique de la cortisone et de l'A.C.T.H. *Presse Médicale*, 1950, n° 76, 1337-42.

COSTE (F.), Mlle TISSIER et TOURNEUR (R.) — Syndrome de Cushing avec volumineuse tumeur hypophysaire latente. *Sem. Hôp. Paris*, 1947, 23, 20, 1331-34.

CUSHING (H.) — Les adénomes basophiles de l'hypophyse et leurs manifestations cliniques. Basophilisme hypophysaire. (The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Pituitary basophilism). *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1932, 50, 137-93.

CUSHING (H.) — « Dyspituitarism » : vingt ans plus tard. *Arch. Int. Méd.* 1932, 51, 487-557.

DECOURT (J.), CANIVET (J.) et BERTHAUX (P.) — Maladie de Cushing. Action de la radiothérapie hypophysaire, en particulier sur l'hypertension artérielle. *Annales d'Endocrinologie*, 1949, 10, 6, 556-62.

DECOURT (J.), RUBENS-DUVAL (A.), GUILLEMIN (J.) et BERTHAUX (P.) — Maladie de Cushing particulièrement sévère sans tumeur hypophysaire ni surrénale. Lésion de Crooke. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, n° 13-14, 619-28.

DE GENNES (L.) — Traitement de la maladie d'Addison. *La Vie Médicale*, 1950, n° 6, 55-63.

DEVIS (R.) et FERIN (J.) — Effet du traitement œstrogène et excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes dans 1 cas de pseudo-hermaphrodisme avec virilisme et puberté précoe. *Ann. Endoc.* 1949, 10, 7.

DINGEMANSE, HUIS in VELD et DE LAAT. — Méthode chimique pour le dosage chromatographique colorimétrique des 17 cétostéroïdes urinaires. (Clinical méthods for the chromatographic colorimetric determination of urinari 17 ketostéroïds) ; *Journ. Clinic. Endocr.* 1941, 6, 535, 8.

DORFMANN, HORWIT SHIPLEY, FISH et ABBOTT. — Métabolisme des hormones stéroïdes : études des 17 cétostéroïdes et des androgènes (Métabolism of the ste-

roïds hormone : studies on 17 ketostérodïs and adrogènes). *Endocrinology*, 1947, 41, 6, 470-88.

DORFMAN (R.I.), WISE (J.E.), SHIPLEY (R.A.) — Métabolisme des hormones stéroïdes. La conversion de l'isoandrostérone en androstérone (Métabolism of the steroïd hormones. The conversion of isoandrosterone to androsterone). *Endocrinolgy*, 1948, 42, 81-4.

FORBES, DONALDSON, REIFENSTEIN et ALBRIGHT. — Action du traumatisme et des maladies sur l'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes chez l'homme. (The effect of trauma and diseases in the urinary 17 ketostéroïds excretion on man). *Journal Clin. Endocr.* 1948, 7, 4, 264-87.

FRANTZ (N.J.), KIRSCHBAUM (A.) — La sécrétion d'hormones sexuelles par les tumeurs du cortex surrénal de la souris. (Sex hormone secretion by tumors of the adrenal cortex of mice). *Cancer Res.* 1949, 9, n° 5, 257-66.

FURUHJELM (M.) — L'excrétion urinaire des céto 17 stéroïdes chez les femmes, évaluée par la réaction de Zimmermann (The urinary excretion of 17 ketostéroïds in women determined by the Zimmermann reaction). *Acta endocrin.* 1948, I, n° 5, 238-47.

GABRIEL (P.) — Les pinéalomes. *Thèse Paris*, 1936.

GALLAIS. — Le syndrome génito-surrénal. *Thèse Paris* 1912.

GLEIZES (L.) — Les hormones stéroïdes urinaires et leur intérêt clinique. *Toulouse Médical*, 1950, 51, n° 3, 103-27.

GILBERT-DREYFUS, REBOUL (H.), ZARA (M.) — Syndrome androgénique pur chez une jeune fille. Localisation par l'aortographie d'une tumeur surrénale droite. Epinephrectomie curatrice. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 15-16, 695-98.

GILBERT-DREYFUS, ZARA (M.), SOLIGNAC (H.) et ALEXANDRE (Cl.) — A propos d'un cas d'hypercorticisme épinephrectomisé avec succès. *Bull. et Méd. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 1950, 17-18, 880-85.

GUINET (P.), PETIGNK (M.) et BETHOUX (R.) — Les 17 cétostéroïdes neutres. Valeur sémeiologique de leur dosage dans les urines. *Journal Méd. de Lyon*, 1949, 30, n° 704 et 706, 347-57 et 439-51.

HAMBURGER (C.) — Excrétion urinaire normale des 17 cétostéroïdes neutres étudiée en particulier dans ses rapports avec l'âge et le sexe (Normal urinary excretion of neutral 17 ketosteroïds with special reference to age and sex variations). *Acta endocrinol*, 1948, 1, 19, 37, 19-37.

HOWARD (R.P.), SNIFFEN (R. C.), SIMMONS (F. A.) et ALBRIGHT (F.) — Insuffisance testiculaire : étude clinique et pathologique (Testicular deficiency : a clinical and pathologic study). *The journal of clinical Endocrinology*, 1950, 10, n° 2, 121-87.

HARE, ROSS et CROOKE. — Carcinome de la cortico-surrénale avec syndrome de basophilisme hypophysaire de Cushing. Cortical carcinoma of the suprarenal with Cushing's basophile pituitary syndrome. *Lancet*, 1933, 2, 10, VII, 118-122.

HUME (D. M.) — Le rôle de l'hypothalamus dans la réponse hypophyso-cortico-surrénale au « Stress ». (The Role of the hypothalamus in the Pituitary. Adrenal cortical reponse to Stress). *J. Clin. Investigation* 1949, 28, 790.

HUME (D.M.), WITTENSTEIN (G. J.) — La participation de l'hypothalamus à la fonction hypophyso-cortico-surrénale. (The relationship of the Hypothalamus to Pituitary-Adreno-cortical Function). *Proc. Clinical A.C.T.H. Conf. Philadelphia, the Blakiston Company*, 1930.

KENIGSBERG (S.), PEARSON (S.), Mac GAVACK (T.H.) — L'excrétion des 17 cétostéroïdes I. Taux normaux en fonction de l'âge et du sexe. (The excrétion of 17 kestostéroïds I. Normal values in relation to age and sex). *J. Clin. Endocrinol.* 1949, 9, n° 5, 426-9.

JAYLE (M.F.) et LIBERT (O.) — Etude technique et clini-

que des stéroïdes urinaires. *Annales de Biologie clinique* 1947, 5, n° 2, 93-125.

KEPLER (E.J.), SPRAGUE (R.G.), CLAGETT (O.T.), POWER (M.H.), MASON (H.L.) et ROGERS (H.M.) — Tumeur cortico-surrénale associée à un syndrome de Cushing (Adrenal cortical tumors associated with Cushing's syndrome). *Journ. Clin. Endocrin.* 1948, n° 7, 499.

KEPLER (E.J.), SPRAGUE (R.G.), MASON (H.L.), POWER (M.H.) — La physiopathologie des tumeurs de la cortico-surrénale et le Syndrome de Cushing. (The Pathologic Physiology of adrenal cortical tumors and Cushing's syndrome). *Récent Progrès in Hormone Research.* Vol. II, 1948, 345-389.

KOWALEWSKI (K.) — Les variations quotidiennes d'élimination des 17 cétostéroïdes urinaires chez l'homme. *Ann. Endocr.* 1950, II, n° 1.

LANGERON (L.), GIARD (P.) et NOLF (V.) — Maladie de Cushing. *Journal des Sciences Médicales de Lille,* 1947, 65, n° 6, 85-95.

LAROCHE (G.), CORTEEL et DELOR. — De l'influence de la concentration et de la dilution sur l'élimination des cétones stéroïdes. *Ann. Endocr.* 1946, 7, 190-95.

LEDERER (J.) et DEVIS (R.) — Trouble du métabolisme des 17 cétostéroïdes dans un cas d'hypothyroïdie avec virilisme. *Ann. Endocr.* 1949, 10, 7.

LICHTWITZ (A.), BARBIER (P.) et MOUTON (M.) — Les 17 cétostéroïdes. *Semaine hôp. Paris,* 1947, 23, n° 35, 2114-37.

MARANON (C.) — Les états intersexuels dans l'espèce humaine. (Los estados intersexuales en la Especia Human), 1929, *Javier Mirata* éd. Madrid.

MASON, POWER, RYNEARSON, CIRAMELLI, LI et EVANS. — Effets de l'administration d'hormone adrenocorticotrope ante-hypophysaire à un sujet normal. (Resultats of administration of anterior pituitary adrenocorticotropic hormone to a normal subject). *Journ. of. Clinic. Endocr.,* 1948, 8, 1, 1-15.

MESSIMY (R.), BERTHET (G.) et COUSIN (R.) — Syndrome de Cushing à évolution prolongée avec volumineuse tumeur hypophysaire. *Revue Neurol.*, 1950, t. 82, n° 4, 273-78.

MILLER (E.V.O.), MICKELSEN (O.), KEYSCA. — Excrétion urinaire des céto 17 stéroïdes par de jeunes hommes normaux au cours du jeûne. (Urinary excretion of 17 ketosteroïds by normal young men during sparvation). *Proc. Soc. Exper. Biol. Médic.* 1948, 67, n° 3, 288-92.

MULLER (C.) — Le dosage des 17 cétostéroïdes urinaires dans le diagnostic des syndromes cortico-surrénaux. *Nordisk Medecin.* XLI, 94-394.

PATTERSON. — Diganostic des tumeurs surrénales. (Diagnosis of adrenal tumors). *The Lancet*, 1947, 6647, 253-580

OMBREDANNE (L.) — Les hermaphrodites et la chirurgie. *Masson* éd. Paris, 1939.

PERERA (G.A.) — Les rapports du cortex surrénal et de l'hypertension. (The relationship of the adrenal cortex to hypertension). *J. A. M. A.*, 1954, 129, 537.

PERERA (G.A.) — Action de l'administration continue de désoxycorticostérone chez des sujets hypertendus. (Effect of continued desoxycorticosterone administration in hypertensive subjects). *Procedings of the Society for experimental. Biology and Medecine* 1948, 68, n° 1, 48-50.

PERERA (G.A.), KNOWLTON (A.I.), LOWELL (A.) et LOEB (R. F.) — Action de l'acétate de désoxycorticostérone sur la pression sanguine de l'homme. (Effect of Desoxycorticosterone Acetate on the blood pressure of man). *J. A. M. A.*, 1944, 125, 1030-35.

PETIT-DUTAILLIS (D.), SIGWALD (J.) et M^lle SEYRIG (Cl.) — Syndrome de Cushing avec compression du chiasma etc... *Revue Neurol.*, 1938, t. 70, n° 1, 58-62.

POHLE (E.A.) et WEISSMAN (I.) — Radiothérapie du syndrome de Cushing (basophilisme hypophysaire). Sur

1 cas suivi pendant 12 ans (Roentgen therapy of Cushing's syndrome (pituitary basophiliem). Report of a case observed for eleven years). *Ann. Intern. Med.* 1950, 32, 3, 542-48.

RIVOIRE (R.) — Les maladies de l'adaptation. *La Presse Médicale*, 1950, 58, n° 72, 1272-75.

SAYERS (A.) — Régulation hypophysaire de l'activité cortico-surrénale (Pituitary Regulation of Adrenal cortical Activity), *Soskin's Progress in clinical Endocrinology*. New-York, Grune et Stratton, Inc. 1950.

SAYERS (A.), SAYERS (M.A.) — Le système hypophyso-surrénal. (The Pituitary-Adrenal System). *Ann. New-York, Acad. Sc.*, 1949, 50, 522.

SELYE (H.) — Le syndrome général d'adaptation et les maladies de l'adaptation. *Ann. Endocr.* 1946, 7, n° 56.

SELYE (H.) — Stress. Acta. Inc. Medical Publishers, Montréal, 1950.

SENDRAIL (M.) — Doubles sexes, sexes ambigus. Congrès pour l'Avancement des Sciences. Toulouse, sept. 1950. *Sciences*, décembre 1950, n° 67, 253.

SENDRAIL (M.), GERAUD (J.) et GLEIZES (L.) — L'exploration de la Fonction androgène par le dosage des stéroïdes urinaires. *Journées Médicales Toulousaines*, 1950.

SENDRAIL (M.), GERAUD (J.) et GLEIZES (L.) — Les applications des dosages d'hormones stéroïdes en clinique endocrinologique. *Vie Médicale*, 1950, 91, n° 6, 9-12.

SOSMAN (M.C.) — La maladie de Cushing. Le basophilisme hypophysaire. (Cushing's disease. Pituitary basophilism). *Amer J. Roentgenol.* 1949, 62, n° 1, 1-32.

TALBOT (N.B.), BUTLER (A.M.) et Mac LACHLAN (E.A.) — Alpha et beta cetostéroïdes neutre (androgènes). (Alpha and beta neutral ketosteroïds (androgens). *New-England J. Med.* 1940, 223, 369-73.

WALTER (W.), SPRAGUE (R.) — Tumeurs hypersécrétantes du cortex surrénal (étude de 9 cas). (Hyperfunctio-

ning tumors of the adrenal cortex-study of nive cases. *J. A. M. A.*, 1949, 141, 653-56.

WENNING et BROWNE. — Excrétion des corticoïdes glycogéniques et des 17 cétostéroïdes dans divers désordres endocriniens et autres. (Excretion of glycogenic corticoïds and of the 17 kestosteroïds in varions endocrine and othen disorders). *The Journ. Clin. Endocr.*, 1947, 72, 79, 101.

WILKINS (L.) — Une tumeur surrénale féminisante causant une gynécomastie chez un garçon de 5 ans contrastant avec une tumeur virilisante chez une fille de 5 ans. (A feminizing adrenal tumor causing gynecomastia in a boy of five years constrasted with a virilizing tumor in a five years old girl). *Journ. Cl. Endocr.*, 1948, 8, 111, 2.

WINTERSTEINER (O.) — Le syndrome genito-surrénal. (The adrenogenital syndrome). *J. A. M. A.* 1941, 116, 2679-83.

WOOD (N.E.), GRAY (C.H.) — L'excrétion urinaire des 17 cétostéroïdes neutres au cours de l'enfance. (The urinary excretion of neutral 17 ketosteroïds in childhood). *J. Endocrin.* 1949, 6, 1, 111-9.

ZAHLER (H.) — Sur l'action de différentes doses d'androgènes sur l'anté-hypophyse du rat. *Virchow's Arch. Path. Anat. Physiol. Dtsche* 1950, 317, n° 576, 547-77.

TABLE DES MATIERES

I. - INTRODUCTION 13

II. - FONCTION ANDROGÈNE CHEZ LA FEMME NORMALE .. 19
La fonction androgène 19
Nature des substances androgènes 22
Origine des substances androgènes chez la femme 28
Métabolisme des androgènes 29
Régulation de la fonction androgène 31
Dosage des androgènes 34
Evolution de la sexualité 41
L'androgénie de la ménopause féminine . .. 42

III. - L'HYPÉRANDROGÉNIE CHEZ LA FEMME

A. - *Les faits cliniques* 45
— Le pseudo-hermaphrodisme féminin .. 46
— La prématuration sexuelle 47
— Le syndrome androgénique pur de la femme 48
— Le syndrome de Cushing 49
— L'hypertrichose pure ou virilisme pilaire 54

B. - *Anatomie pathologique* 55

C. - *Physio pathologie* 59
— pseudo-hermaphrodisme 59
— prématuration sexuelle 60
— syndrome androgénique pur 60
— hypertrichose pure 61
— syndrome de Cushing 62
1) les dosages hormonaux 63

2) action des hormones surrénales . 65
3) symptômes résultant d'une excrétion excessive de désoxycorticostérone 66
4) symptômes dûs à l'hyperproduction des hormones agissant sur le métabolisme des sucres et des protides 67
5) hyperproduction d'androgènes .. 68
6) hyperproduction de substances agissant sur les graisses 69
7) Pathogénie du syndrome de Cushing 69

D. - *L'hypérandrogénie de la femme, expression d'un hypercorticisme dissocié* 77

E. - *Le problème de l'hypérandrogénie psychique et de l'homosexualité* 80

IV. - CONCLUSIONS 87

V. - BIBLIOGRAPHIE 91